

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

Nachfolgend ist das Wichtigste in Kürze zusammengefasst. Die dem Entscheid zugrunde liegende, detaillierte Analyse der epidemiologischen Lage, der internationalen Erfahrungen und Wirksamkeits- wie Immunogenitätsdaten ist in der beigelegten Vollversion dieses Artikels aufgeführt.

HINTERGRUND

Die aktuell empfohlenen Impfschemata gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) und ggf. Hepatitis B (DTP_a-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 zu ermitteln, welches DTP_a-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 (die letztgenannten Punkte werden in der Vollversion des Artikels im Detail aufgeführt) 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_a-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffen für termingeborene Säuglinge.

NEU EMPFOHLENE IMPFSCHEMATA MIT DTP_a-IPV-HIB-HBV-IMPFFSTOFFEN

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

Für die Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, invasive Hib-Erkrankungen und Hepatitis B 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 [1] soll bevorzugt ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff genutzt werden.

Neues Impfschema für die empfohlene Basisimpfung von Kindern unter 2 Jahren mit DTP_a-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.

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-Monate-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 empfohlen wird. Falls ein Säugling vor dem Alter von 4 Monaten gruppenbetreut wird, dann kann auf individueller Basis ebenfalls eine zusätzliche Dosis eines DTP_a-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 Frühgeburtlichkeit (<32 0/7 SSW) mit DTP_a-IPV-Hib-HBV-Kombinationsimpfstoffen

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

Auswirkungen auf empfohlene Nachholimpfschemata

Das neue 2+1-Impfschema hat keine Auswirkung auf die bisher empfohlenen DTP_a-IPV- und Hib-Nachholimpfschemata von ungeimpften Kindern, ausser dass maximal 4 anstatt 5 IPV-Impfdosen je nach Alter bei Impfbeginn nachzuholen sind.

Empfohlene Impfschemata mit DTP_a-IPV-Hib(-HBV)- bzw. dTp_a-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_a-IPV-Hib-HBV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP_a-IPV oder dTp_a-IPV); 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp_a).

Alter 12–14 Monate

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 (DTP_a-IPV-Hib) und 8 Monate (DTP_a-IPV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP_a-IPV oder dTp_a-IPV); 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp_a).

Alter 15 Monate–4 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0 (DTP_a-IPV-Hib), 2 und 8 Monate (DTP_a-IPV); 4. Dosis mit 4–7 Jahren (DTP_a-IPV oder dTp_a-IPV) frühestens 2 Jahre nach der 3. Dosis; 5. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp_a).

Alter 5–7 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 2 und 8 Monate (DTP_a-IPV oder dTp_a-IPV); 4. Dosis mit 11–15 Jahren (dTp_a-IPV) frühestens 2 Jahre nach der 3. Dosis.

Alter 8–10 Jahre

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

Alter 11–15 Jahre

- 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0 (dTp_a-IPV), 2 und 8 Monate (dT-IPV).

ARGUMENTATION FÜR DEN WECHSEL ZUM 2+1-IMPFSHEMA (MIT 2-4-12 MONATEN)

Die aktuelle epidemiologische Lage, die internationalen Erfahrungen mit unterschiedlichen Impfschemata und die Wirksamkeit wie Immunogenität eines 2+1-Impfschemas sind in der Vollversion des Artikels, die der aktuellen Bulletinausgabe beigefügt ist, im Detail beschrieben.

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. Das Expositionsrisiko gegenüber Hib und den Erregern 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, was nur durch zusätzliche Massnahmen (unter anderem die Impfung von Schwangeren) verhindert werden kann [2].

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.

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 [3–8]. Daten zur Immunogenität nach 2 Impfdosen gegen Tetanus und anschließender Auffrischimpfung weisen auf einen gleichwertigen Schutz im Vergleich zu einem 3+1-Impfschema hin [9].

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. 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. 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 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 [6, 7], und des derzeitigen geringen Hib-Expositionsrisikos 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 wird 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 wird in zahlreichen europäischen Ländern seit Jahrzehnten empfohlen (das 3-5-11/12-Monate-Impfschema). Bei Durchimpfungsraten $\geq 90\%$ werden in diesen Ländern Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Polio-, Hib- und Hepatitis-B-Erkrankungen bzw. -Kom-

plicationen 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.

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. Immunogenitätsdaten verdeutlichen auch die Notwendigkeit der 2. Auffrischimpfung (mit DTP_a -IPV) im Alter von 4–7 Jahren, jedoch unterscheiden sich die Entwicklungen 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 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.

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. Um die Akzeptanz der Empfehlung bei Ärztinnen und Ärzten sowie Eltern und somit auch die Durchimpfung auf hohem Niveau zu gewährleisten bzw. zu verbessern, wurde ein Leitfaden für die Umsetzung von drei Injektionen (je 1 Dosis eines DTP_a -IPV-Hib-HBV-, Pneumokokken- und MMR-Impfstoffs) im Alter von 12 Monaten entworfen. Basierend auf Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit ist die gleichzeitige Gabe der drei Impfungen möglich und ebenso empfohlen wie eine gestaffelte Verabreichung der 3 Injektionen in beliebigen, 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_a -IPV-Hib-HBV- und Pneumokokken-Impfung von Säuglingen wird dadurch vereinheitlicht und somit vereinfacht.

Auswirkung auf Gesundheitskosten

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

KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS

Umsetzbarkeit

Das 2+1-Impfschema im Alter von 2-4-12 Monaten wurde in der Schweiz temporär während einer Phase der Impfstoffknappheit von DTP_a-IPV-Hib(-HBV)-Impfstoffen im Jahr 2016 empfohlen. Das neue Impfschema respektiert die Koordinierbarkeit mit den von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) empfohlenen pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen.

Zugelassene pädiatrische DTP_a-IPV-Hib(-HBV)-Impfstoffe

Derzeit stehen für die Impfung von Säuglingen in der Schweiz ein hexavalenter (DTP_a-IPV-Hib-HBV) und zwei pentavalente (DTP_a-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 dies 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.

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

Ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff (DTP_a-IPV-Hib-HBV) kann gleichzeitig zusammen mit der Impfung gegen Pneumokokken (PCV13) und gegen Masern-Mumps-Röteln (MMR) verabreicht werden [10–14]. 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_a-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_a-IPV-Hib-HBV- und Pneumokokkenimpfung sollen vor dem Alter von 13 Monaten abgeschlossen sein. Die Auffrischimpfung mit DTP_a-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.

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. Demzufolge sind die hohen Durchimpfungsraten nicht gefährdet bzw. werden sich diese eher noch verbessern. Als potenzielles 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 gegen DTP_a-IPV-Hib-HBV in diesem Alter empfohlen wird. Obwohl gegen eine gleichzeitige Gabe aller drei Injektionen kein medizinischer oder immunologischer Grund spricht, 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 vorheriges Kapitel). Eine ähnliche Einstellung wird von den Eltern erwartet.

Weitere Informationen

Die vollständige Version des Artikels «Das neue «2+1-Impfschema» zur Basisimpfung von Säuglingen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B: eine Dosis weniger» ist Beilage dieser Bulletin-Ausgabe und als PDF unter folgendem Link einsehbar: www.bag.admin.ch/impfplan.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Autoren

Bundesamt für Gesundheit
Eidgenössische Kommission für Impffragen

Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Anpassungen der Empfehlungen zur Prävention von Hepatitis B. Bull BAG 2019(13): 24–27.
2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen zur Prävention von Keuchhusten. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: BAG, 2017.
3. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IR, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. J Infect Dis 2000: 184–7.
4. World Health Organisation. Diphtheria vaccines: WHO position paper – August 2017. Weekly epidemiological record 2017(31): 417–36.
5. World Health Organisation. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Weekly epidemiological record 2016(12): 145–168.
6. World Health Organisation. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. Weekly epidemiological record 2013(39): 413–28.
7. Thumburu KK, Singh M, Das RR, Jaiswal N, Agarwal A, Kumar A et al. Two or three primary dose regime for *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutic advances in vaccines 2015; 3(2): 31–40.
8. 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.
9. World Health Organisation. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Weekly epidemiological record 2017(6): 53–76.

10. Zepp F, Schmitt H-J, Cleerbout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet J-M. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTP_a-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert review of vaccines* 2009; 8(6): 663–78.
11. Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymin C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad ®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12–23-month-old infants. *Vaccine* 2015; 33(20): 2379–86.
12. 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 vaccines in healthy infants and toddlers. *Clinical and vaccine immunology CVI* 2010; 17(6): 1017–26.
13. 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.
14. 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.