

Immunisierung mit dem Sechsfach-Impfstoff Hexyon® (DTaP-IPV-Hep B-Hib) bei Säuglingen und Kleinkindern

Th. Reuter und H. Bartz

Mit Kommentar von Prof. Dr. M. Rose

Sana Klinikum Offenbach

ZUSAMMENFASSUNG

Angesichts des umfangreichen Impfprogramms für Säuglinge und Kleinkinder bieten Mehrfachimpfstoffe den Vorteil, dass sie die Zahl der Injektionen verringern und damit nicht nur die Belastung für Kinder und Eltern reduzieren, sondern möglicherweise auch die Compliance verbessern. Bislang gab es in Deutschland nur einen einzigen Sechsfachimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hepatitis B und *Haemophilus influenzae* Typ b. Mit Hexyon®, konfektioniert als Fertigspritze mit 0,5 ml Impfstoffsuspension, steht nun eine zweite Option zur Verfügung.

Die Immunogenität und Sicherheit von Hexyon® bei Anwendung zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung von Säuglingen und Kleinkindern in den ersten beiden Lebensjahren gemäß den Richtlinien der Europäischen Zulassungsbehörde EMA bzw. der WHO wurde in mehreren randomisierten, z.T. Untersucher-verblindeten Studien untersucht. Vergleichspräparate waren u. a. die eingeführten hexa- bzw. pentavalenten Impfstoffe Infanrix hexa® und Pentavac®. Beurteilungskriterien der Immunogenität waren der Anteil von Kindern, die nach der Impfung seroprotektive Antikörpertiter gegen die Antigenkomponenten der Vakzine entwickelten, sowie die Höhe der Antikörpertiter, gemessen als geometrische Mittelwerte. Die biometrische Auswertung nach vordefinierten Kriterien ergab, dass Hexyon® bezüglich der Seroprotektionsraten und Höhe der Antikörpertiter für sämtliche Impfantigene den Vergleichsimpfstoffen gleichwertig bzw. wenn getestet statistisch nicht unterlegen war. Hexyon® war zudem gut verträglich, die Häufigkeit lokaler und systemischer Nebenwirkungen unterschied sich nicht nennenswert von der hexavalenten Vergleichsvakzine.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass mit Hexyon® eine neue, einfach anwendbare und wirksame Sechsfachvakzine mit gutem Sicherheitsprofil zur Verfügung steht. Dies ist als wichtiger Beitrag zur Versorgungssicherheit mit Impfstoffen im Rahmen der Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern zu werten.

Schlüsselwörter: Hexyon® · Immunisierung · hexavalent · Vakzine · Impfstoff · Säuglinge · Kleinkinder

1. Einleitung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt für Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von zwei Jahren eine Reihe von Impfungen zum Schutz vor Infektionskrankheiten: Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen.¹ Da die Impfungen zum Erreichen eines belastbaren Impfschutzes mehrmals – bis zu 4-mal – verabreicht werden müssen, lässt sich durch die

Verwendung von Mehrfachimpfstoffen die Belastung für die Kinder (Zahl der Injektionen) und deren Eltern (Zeitaufwand für Praxisbesuche) erheblich verringern und damit u. U. auch die Compliance verbessern. Mittlerweile ist daher der Einsatz von Mehrfachimpfstoffen in der pädiatrischen Impfpraxis weit verbreitet.²

Die Anforderungen an die Herstellung polyvalenter Impfstoffe sind dabei durchaus anspruchsvoll: Einerseits sollen sie in ihrer Immunogenität und Wirksamkeit den monovalenten

Präparaten nicht nennenswert nachstehen, zum anderen soll ihre Reaktogenität, d.h. die Rate unerwünschter Impfreaktionen, nicht höher sein als bei Verabreichung der entsprechenden Einzelimpfstoffe. Daher kann es als beachtlicher Erfolg gewertet werden, dass diese Voraussetzungen inzwischen auch für hexavalente Impfstoffe realisiert werden konnten. Neben Infanrix hexa[®] steht nun mit Hexyon[®] von Sanofi Pasteur MSD ein weiterer Sechsfachimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *H. influenzae* Typ b, Poliomyelitis und Hepatitis B zur Verfügung. Diese Entwicklung kann als wesentlicher Beitrag zur Gewährleistung der Versorgungssicherheit mit Impfstoffen in Deutschland gewertet werden.

2. Zusammensetzung und Anwendung von Hexyon[®]

Hexyon[®], das außerhalb Europas unter dem Handelsnamen Hexacima[®] bzw. Hexaxim[®] vertrieben wird, enthält neben Diphtherie- und Tetanustoxoid zwei azelluläre Pertussis-(aP)-Antigene (Pertussis-Toxoid, PT) und Filamentöses Hämagglutinin (FHA), inaktivierte Polioviren (IPV; Typen 1, 2 und 3), *H. influenzae*-Typ-b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat [PRP], gekoppelt an Tetanustoxoid) sowie das Hepatitis B Virus (HBV) Oberflächenantigen, welches in der Hefeart *Hansenula polymorpha* rekombinant produziert wird. Weitere Einzelheiten zu den Valenzen von Hexyon[®] siehe^{3,4,5}. Mit Ausnahme des HBV Antigens haben sich die genannten Bestandteile bereits in anderen zugelassenen mono- und polyvalenten Impfstoffen bewährt, u. a. in dem Fünffachimpfstoff Pentavac[®] (entspricht Pentaxim[®] außerhalb der EU).⁶ Die Immunogenität und Sicherheit des von *H. polymorpha* abgeleiteten rekombinanten HBsAg in Hexyon[®] wurde zuvor an Jugendlichen und Erwachsenen als Mono-Impfstoff im Vergleich mit einer etablierten HBV-Monovakzine geprüft.⁷

Hexyon[®] kommt als thiomersalfreie Flüssigvakzine in einer Fertigspritze mit 0,5 ml Impfstoffsuspension zur intramuskulären Anwendung in den Handel. Der Umstand, dass der Impfstoff vor Gebrauch nicht rekonstituiert werden muss, macht die Impfung einfacher und hilft, Fehler zu vermeiden.

Entsprechend dem STIKO-Impfschema für Säuglinge und Kleinkinder bis zwei Jahre¹ und im Einklang mit den WHO-Empfehlungen⁸ ist für Hexyon[®] eine viermalige Verabreichung vorgesehen: Eine Grundimmunisierung mit 3 Injektionen im Abstand von jeweils mindestens 4 Wochen, beginnend im Alter von 6 Wochen, sowie eine Auffrischimpfung im Alter von bis zu 24 Monaten (die STIKO empfiehlt 11–14 Monate). Jede Impfdosis entspricht 0,5 ml des Impfstoffs.

3. Studienübersicht

Die Immunogenität von Hexyon[®] (in den Studien meist als Hexaxim[®] bezeichnet) wurde bei dreimaliger Verabreichung im Alter von 6, 10 und 14 Wochen bzw. 2, 4 und 6 Monaten in acht randomisierten Vergleichsstudien in Lateinamerika

(Mexiko, Costa Rica, Kolumbien, Peru, Argentinien) und anderen Ländern (Südafrika, Thailand, Türkei) untersucht. (Im Folgenden wird durchgängig anstelle von Hexaxim[®] der in Europa gültige Präparatename Hexyon[®] verwendet, ebenso Pentavac[®] anstelle von Pentaxim[®].) Im Einzelnen handelte es sich um die offene Phase-II-Studie A3L02⁵, die beiden offenen Phase-III-Studien A3L15⁴ und A3L10/A3L22⁹ sowie die fünf Untersucher-verblindeten Phase-III-Studien A3L17¹⁰, A3L12¹¹, A3L24¹², A3L04¹³ und A3L11/A3L21¹⁴. In drei dieser Studien wurde außerdem eine Auffrischimpfung im Alter von 15–18 Monaten verabreicht und auf ihre Immunogenität hin geprüft (A3L22⁹, A3L21¹⁴ und A3L15¹⁵). In einer weiteren Studie (A3L16¹⁶) wurde – nach vorausgegangener Grundimmunisierung mit 3 Dosen Hexyon[®] in der Studie A3L02⁵ – eine Auffrischimpfung mit der Fünffachvakzine Pentavac[®] vorgenommen, doch lieferte diese Studie auch 1-Jahres-Follow-up-Daten zu Hexyon[®].

In den Vergleichsgruppen der genannten Hexyon[®]-Studien erhielten die Kinder Impfungen mit in Europa bzw. der jeweiligen Region zugelassenen, in Standarddosierung verabreichten mono- und/oder polyvalenten Impfstoffen zur Immunisierung gegen die gleichen sechs Infektionskrankheiten wie Hexyon[®]. Studienteilnehmer waren, sofern dies in den Publikationen explizit angegeben wurde, gesunde reifgeborene Säuglinge (Gestationsalter ≥ 37 Wochen) mit einem Geburtsgewicht von mindestens 2.500 g, deren Mütter HBsAg-, HIV und Hepatitis-C-seronegativ waren. Je nach lokaler klinischer Praxis hatten die Kinder nach der Geburt eine Hepatitis-B-Impfung erhalten^{11,12,13} oder nicht^{5,9,10,13,14}; in der Studie A3L15⁴ wurde durch Randomisierung entschieden, ob die Kinder nach der Geburt gegen Hepatitis B geimpft wurden oder nicht. Abgesehen von den Hepatitis-B-Impfungen und einer postnatalen BCG-Impfung in der Studie A3L24¹² hatten die teilnehmenden Säuglinge vor der Impfung mit Hexyon[®] oder den Vergleichsimpfstoffen keine weiteren Impfungen erhalten. In einigen Studien wurden aber zusammen mit Hexyon[®] weitere Impfstoffe verabreicht: ein siebenfach-Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in A3L12¹¹ und A3L24¹², in der letztgenannten Studie außerdem ein oraler monovalenter Rotavirus-Impfstoff. Säuglinge in Südafrika (Studie A3L15¹⁵) erhielten zusammen mit der Hexyon[®]-Auffrischimpfung auch eine Impfung gegen Masern-Mumps-Röteln und Varizellen.

4. Immunogenität

Die Ergebnisse der Immunogenitätsuntersuchungen zu Hexyon[®] wurden als Seroprotektions-/Serokonversionsraten, außerdem im Falle der Polio-Antikörper PV1, PV2 und PV3 als geometrisches Mittel der Titerhöhe und für die anderen Antikörper als geometrisches Mittel ihrer Serumkonzentration ermittelt. Die Messungen erfolgten 1 Monat nach der dritten Impfstoffdosis (manchmal zusätzlich auch vor der Grundimmunisierung) bzw. vor und 1 Monat nach der Auffrischimpfung, d.h. der 4. Impf-

Tabelle 1: Seroprotektions-/Serokonversionsraten für Hepatitis B, *Haemophilus influenzae* Typ b und Poliovirus-Antigene 1 Monat nach Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen oder einer Auffrischimpfung mit einer Einzeldosis Hexyon® (DTaP-IPV-Hep B-Hib) bei Säuglingen/Kleinkindern; aufgeführt sind nur die Ergebnisse randomisierter Studien, in denen Hexyon® mit auch in Deutschland zugelassenen bzw. im Handel erhältlichen Impfstoffen verglichen wurde.

Studie	Impfstoff (Anz. Patienten)	Seroprotektionsrate (%) {geometrischer Mittelwert der Antikörpertiter}				
		Anti-Hep B (≥ 10 mIU/ ml)	Anti-Hib (≥ 0,15 µg/ ml)	Anti-PV1 (Titer ≥ 1:8)	Anti-PV2 (Titer ≥ 1:8)	Anti-PV3 (Titer ≥ 1:8)
Grundimmunisierung im Alter von 2, 3 und 4 Monaten (ohne Hep B postnatal)						
A3L10 ⁹	Hexyon® (n = 145)	94,0	90,7	97,7	94,7	94,4
	Pentavac® + Engerix-B® (n = 141)	96,1	97,8	97,9	94,0	100
Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (ohne Hep B postnatal)						
A3L02 ⁵	Hexyon® (n = 260)	99,2 {1.148}	94,6 {4,42}	100 {4.091}	100 {3.244}	100 {3.839}
	Pentavac® + Engerix-B® Kinder (n = 271)	100 {850}	97,4 {3,93}	100 {4.198}	100 {3.223}	100 {5.502}
A3L11 ¹⁴	Hexyon® (n = 1.022)	98,3 {1.142}	98,8 {12,2}	99,9 {882}	100 {1.655}	99,9 {1.106}
	Infanrix hexa® (n = 167)	100 {1.576}	99,2 {6,68}	100 {1370}	100 {2.337}	100 {2.186}
A3L17 ¹⁰	Hexyon® (n = 132)	99,2 {986}	100 {5,22}			
	Infanrix hexa® (n = 130)	100 {1.139}	99,2 {3,93}			
Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 u. 6 Monaten + simultan PCV7 (mit Hep B postnatal)						
A3L12 ¹¹	Hexyon® (n = 189)	99,5 {2.477}	97,9 {5,07}	100 {765}	100 {1.489}	100 {837}
	Infanrix hexa® (n = 190)	99,5 {2.442}	96,3 {2,41}	100 {1.566}	100 {2.277}	99,5 {2.029}
Grundimmunisierung im Alter v. 2, 4 u. 6 Mon. + simultan PCV7 u. Rotarix® (2 u. 4 Mon.) (mit Hep B postnatal)						
A3L24 ¹²	Hexyon® (n = 1.002)	99,7 {3.013}	94,6 {3,56}	100 {680}	100 {1.180}	100 {1.106}
	Infanrix hexa® (n = 338)	100 {2.766}	95,9 {2,24}	100 {1.298}	100 {1.981}	99,7 {1.944}
Auffrischimpfung mit Hexyon® im Alter von 15-18 Monaten^{1,2}						
A3L15 ¹⁵	Hexyon® (ohne Hep B postnatal) (n = 218)	98,5 [79,8] {4.630}	100 [81,4] {68,5}	100 [97,4] {7.298}	100 [98,4] {6.637}	100 [98,4] {6.411}
	Hexyon® (mit Hep B postnatal) (n = 130)	100 [94,7] {4.4893}	100 [75,9] {63,1}	100 [96,4] {5.346}	100 [98,2] {4.190}	100 [99,1] {5.144}
A3L21 ¹⁴	Hexyon® (n = 223)	99,4 [89,8] {2.553}	100 [86,9] {67,5}	100 [100] {8.572}	100 [100] {10.046}	100 [96,5] {6.971}
	Infanrix hexa® (n = 87)	100 [95,4] {4.757}	100 [92,3] {102}	100 [100] {10.173}	100 [100] {13.482}	100 [98,5] {13.337}
A3L22 ⁹	Hexyon® (n = 145)	97,3 [80,7]	100 [85,0]	100 [98,9]	100 [100]	100 [85,2]
	Pentavac® + Engerix-B® (n = 141)	100 [99,0]	100 [83,3]	100 [98,8]	100 [97,7]	100 [96,5]

Abkürzungen: Anti-Hep B = Antikörper gegen HBsAg; Anti-Hib = Antikörper gegen das kapsuläre Polysaccharid von *H. influenzae* Typ b (Polyribosylribitolphosphat); Anti-PV1 = Antikörper gegen Poliovirus Typ 1; Anti-PV2 = Antikörper gegen Poliovirus Typ 2; Anti-PV3 = Antikörper gegen Poliovirus Typ 3; Hep B = Hepatitis-B-Impfung; OPV = orale Poliovakzine; PCV7 = septavalente Pneumokokken-Konjugatvakzine (Prevenar™, Prevnar™).

¹In eckigen Klammern sind die Serokonversionsraten vor der Auffrischimpfung aufgeführt. ²Die Studie A3L15 war die Fortsetzung der entsprechenden Grundimmunisierungsstudie, A3L21 und A3L22 waren die Fortsetzung der Studien A3L11 bzw. A3L10.

stoffdosis. In den meisten Studien lag das Hauptaugenmerk auf der Antikörperantwort (Serokonversionsrate) und der Persistenz von Antikörpern gegen die HBsAg-Komponente von Hexyon®, wodurch sich der neue Impfstoff von dem eingeführten Fünffachimpfstoff Pentavac® unterscheidet. Primäres Studienziel

war dementsprechend in fast allen Studien der Nachweis der statistischen Nichtunterlegenheit von Hexyon® gegenüber dem/ den Vergleichspräparat(en) in Bezug auf die Serokonversionsrate für folgende Antigene: Hep B^{9,10,13}, Hep B + Hib¹¹ oder sämtliche Impfstoffantigene^{4,5,12,14}. Bei Vorliegen international

akzeptierter Grenzwerte für die Serokonversion kamen diese zur Anwendung (Antikörperkonzentrationen von ≥ 10 mIU/ml gegen Hep B, $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ gegen Hib, $\geq 0,01$ IU/ml gegen D und T sowie Antikörpertiter von $\geq 1:8$ gegen die Polioantigene 1, 2 und 3). Bei Keuchhusten wurde eine Serokonversion als Konzentrationsanstieg von Pertussis-Antikörpern um mindestens das 4-fache (ELISA-Einheiten [EU/ml]) definiert. Der Immunogenitätsvergleich zwischen den Impfstoffen basierte je nach Studie auf den protokollgemäß behandelten Patienten (Per-Protocol-Population)^{4,5,9,10,11,12} bzw. allen randomisierten Patienten (Intention-to-treat-Population)¹³.

4.1. Antikörperantwort

Die Grundimmunisierung mit Hexyon® (3-malige Verabreichung ab einem Alter von 6–8 Wochen) und die Auffrischimpfung im Alter von 15–18 Monaten induzierte in allen Studien und für alle Impfstoffkomponenten eine ausgeprägte Antikörperantwort mit hoher Seroprotektionsrate.^{4,5,9,10,11,12,13,14,15}

Die gleichzeitige Verabreichung von Hexyon® mit einer septavalenten Pneumokokken-Konjugatvakzine (PCV7)¹¹ bzw. mit PCV7 und zusätzlich monovalentem Rotavirus-Impfstoff¹² während der Grundimmunisierung beeinflusste die Immunreaktion gegen alle eingesetzten Impfantigene nicht nennenswert (die Serokonversionsraten für alle sieben Pneumokokkenantigene lagen zwischen 95 % und 100 %)¹². Auch wenn die Auffrischimpfung mit Hexyon® mit einer Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln sowie Varizellen kombiniert wurde, hatte das auf die erwartete Wirkung der Auffrischimpfung keinen Einfluss.¹⁵ Da in dieser Studie die Antikörperantwort gegenüber der Varizellen-Komponente nach einer Dosis Varizellen-Impfstoff niedriger als erwartet ausfiel, sollten Hexyon® und ein Varizellen-Impfstoff nicht zeitgleich verabreicht werden.

Hepatitis B

Die **Grundimmunisierung** mit 3 Dosen Hexyon® führte je nach Studie – unabhängig vom Anwendungsschema und unabhängig davon, ob die Kinder nach der Geburt bereits gegen Hepatitis B geimpft worden waren oder nicht – bei 94 % bis 100 % der Säuglinge zu protektiven Hep-B-Antikörperspiegeln (Tabelle 1). In den Studien, in denen die Hep-B-Antikörperkonzentration angegeben wurde, betrug einen Monat nach der Grundimmunisierung mit Hexyon® der Anteil von Kindern mit Werten ≥ 100 mIU/ml – also dem mindestens 10-fachen des protektiven Schwellenwerts – zwischen 91,7 % und 96,2 %, wenn postnatal nicht gegen Hepatitis B geimpft wurde und zwischen 96 % und 98,4 %, wenn diese Impfung postnatal verabreicht wurde. In der Studie A3L15, in der die Säuglinge in randomisierter Zuordnung eine postnatale Hepatitis-B-Impfung erhielten oder nicht, führte die Grundimmunisierung mit Hexyon® zu einer Seroprotektionsrate für Hep B von 99,0 % mit bzw. 95,7 % ohne postnatale Impfung.⁴ Größer waren die

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen allerdings, wenn der Anteil von Kindern mit Antikörperkonzentrationen ≥ 100 mIU/ml ermittelt wurde; dieser betrug 97 % mit bzw. 79 % ohne postnatale Impfung, und das geometrische Mittel der Antikörperkonzentration lag in den entsprechenden Gruppen bei 330 bzw. 1.913 mIU/ml.⁴

In einer zusammenfassenden Analyse von 1.279 Patienten aus vier Studien (A3L02, A3L04, A3L11 und A3L17), in denen Hexyon® im Alter von 2, 4 und 6 Monaten und ohne postnatale Hepatitis-B-Impfung verabreicht wurde, betrug einen Monat nach der Grundimmunisierung die Seroprotektionsrate für Hep B (≥ 10 mIU/ml) 98,8 %.¹⁷

Im Vergleich der Studiengruppen waren nach der Grundimmunisierung die mit Hexyon® erzielten Seroprotektionsraten für Hep B denen mit monovalenten Hep-B-Vakzinen statistisch nicht unterlegen^{4,5,9} und denen mit anderen Mehrfachimpfstoffen mit Hep-B-Komponente deskriptiv ähnlich (d.h. die 95 %-Konfidenzintervalle überlappten sich)^{13,14} bzw. statistisch nicht unterlegen.^{10,11,12} Auch bei den geometrischen Mittelwerten der Hep-B-Antikörperkonzentrationen gab es kaum nennenswerte Unterschiede zwischen Hexyon® und den Vergleichsimpfstoffen (Tabelle 1).

Wurde Hexyon® als **Auffrischimpfung** im Alter von 15–18 Monaten verabreicht, lag einen Monat später die Seroprotektionsrate für Hep B zwischen 97 % und 100 %; für den Impferfolg spielte weder der für die Grundimmunisierung verwendete Impfstoff (Hexyon®, Infanrix hexa®, Pentavac® + Engerix-B®) noch das Impfzeitpunktschema oder die postnatale Hep-B-Impfung eine Rolle (Tabelle 1).^{9,14,15} Allerdings wurden bei den Kindern, die postnatal gegen Hepatitis B geimpft wurden, nach der Auffrischimpfung im geometrischen Mittel fast 10-mal höhere Antikörperkonzentrationen gemessen als bei denen ohne postnatale Impfung (Tabelle 1).

Polio und Hib

Die **Grundimmunisierung** mit Hexyon® führte bei den Säuglingen innerhalb eines Monats nach der dritten Impfung zu Seroprotektionsraten von ≥ 98 %, ≥ 95 % und ≥ 97 % für PV1, PV2 und PV3 sowie von ≥ 91 % für Hib (Tabelle 1). Im Hinblick auf diese Ergebnisse war Hexyon® den Vergleichsvakzinen statistisch nicht unterlegen bzw. deskriptiv gleichwertig. Hib-Antikörperkonzentrationen $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$, d. h. dem 6,7fachen der Protektionshöhe, wurden mit Hexyon® deskriptiv häufiger erreicht als mit Infanrix hexa® (85,2 % vs. 71,1 %) (Tabelle 1).¹¹

In allen drei Studien, in denen Hexyon® als **Auffrischimpfung** im Alter von 15–18 Monaten verabreicht wurde, betrug die Seroprotektionsrate für PV1, PV2, PV3 und Hib jeweils 100 %. Im geometrischen Mittel waren die erreichten Antikörperkonzentrationen bzw. -titer deskriptiv höher als nach der Dreifach-Grundimmunisierung (d.h. die 95 %-Konfidenzintervalle überlappten sich nicht) (Tabelle 1).

Tabelle 2: Seroprotektions-/Serokonversionsraten für Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Antigene, gemessen 1 Monat nach Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen oder einer Auffrischimpfung mit einer Einzeldosis von Hexyon® (DTaP-IPV-Hep B-Hib) bei Säuglingen/Kleinkindern; aufgeführt sind nur die Ergebnisse randomisierter Studien, in denen Hexyon® mit auch in Deutschland zugelassenen bzw. im Handel erhältlichen Impfstoffen verglichen wurde

Studie	Impfstoff (Anz. Patienten)	Seroprotektionsrate (%) {geometrischer Mittelwert der Antikörpertiter}			
		Anti-D (≥ 0,01 IU/ml)	Anti-T (≥ 0,01 IU/ml)	Anti-PT (≥ 4facher Anstieg)	Anti-FHA (≥ 4facher Anstieg)
Grundimmunisierung im Alter von 2, 3 und 4 Monaten					
A3L10 ⁹	Hexyon® (n = 145)	99,3	100	93,6	81,9
	Pentavac® + Engerix-B® (n = 141)	97,1	100	94,2	83,1
Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten¹					
A3L02 ⁵	Hexyon® (n = 260)	100 {0,211}	100 {2,29}	91,8 {155}	93,2 {189}
	Pentavac® + Engerix-B® Kinder (n = 271)	99,6 {0,175}	100 {1,79}	92,9 {184}	90,0 {156}
A3L11 ¹⁴	Hexyon® (n = 1.022)	96,4 {0,196}	100 {1,84}	97,4 {240}	98,4 {239}
	Infanrix hexa® (n = 167)	99,2 {0,173}	100 {2,20}	95,8 {228}	96,5 {182}
A3L17 ¹⁰	Hexyon® (n = 132)	95,5 [82,6] {0,156}			
	Infanrix hexa® (n = 130)	100 [84,6] {0,192}			
Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten + simultan PCV7					
A3L12 ¹¹	Hexyon® (n = 189)	97,4 {0,297}	100 {1,38}	93,7 {168}	94,7 {148}
	Infanrix hexa® (n = 190)	100 {0,209}	100 {1,83}	93,7 {200}	95,2 {123}
Grundimmunisierung im Alter v. 2, 4 und 6 Monaten + simultan PCV7 und Rotarix® (2 und 4 Mon.)					
A3L24 ¹²	Hexyon® (n = 1.002)	100 {0,252}	100 {1,55}	89,6 {102}	94,7 {182}
	Infanrix hexa® (n = 338)	100 {0,240}	100 {1,80}	89,7 {98,9}	91,0 {100}
Auffrischimpfung mit Hexyon® im Alter von 15–18 Monaten^{1,2}					
A3L15 ¹⁵	Hexyon® (ohne Hep B postnatal) (n = 218)	100 [93,4] {9,37}	100 [100] {10,0}	94,8 {288}	91,2 {570}
	Hexyon® (mit Hep B postnatal) (n = 130)	100 [84,5] {7,0}	100 [100] {8,1}	93,9 {235}	94,7 {472}
A3L21 ¹⁴	Hexyon® (n = 223)	99,4 [92,0] {10,4}	100 [100] {6,3}	91,8 {185}	86,7 {402}
	Infanrix hexa® (n = 87)	98,5 [96,5] {6,0}	100 [100] {7,0}	88,9 {162}	87,3 {291}
A3L22 ⁹	Hexyon® (n = 145)	100 [90,4]	100 [100]	96,5	91,8
	Pentavac® + Engerix-B® (n = 141)	100 [88,3]	100 [100]	96,2	97,4

Abkürzungen: Anti-D = Antikörper gegen Diphtherie-Toxoid; Anti-FHA = Antikörper gegen filamentöses Hämagglutinin; Anti-PT = Antikörper gegen Pertussis-Toxoid; Hep B = Hepatitis-B-Impfung; OPV = orale Poliovakzine; PCV7 = septavalente Pneumokokken-Konjugatvakzine (Prevenar™, Prevnar™).

¹In eckigen Klammern sind die Serokonversionsraten vor der Auffrischimpfung aufgeführt. ²Die Studie A3L15 war die Fortsetzung der entsprechenden Grundimmunisierungsstudie, A3L21 und A3L22 waren Follow-up-Studien zu A3L11 bzw. A3L10.

Diphtherie, Tetanus und Pertussis

Die nach **Grundimmunisierung** mit Hexyon® gemessenen Seroprotektionsraten betragen für Tetanus in allen Studien 100 % und für Diphtherie ≥ 95 %. Die Serokonversionsraten für azelluläre Pertussisantigene – entsprechend einem ≥ 4fachen

Anstieg der Antikörpertiter – erreichten im Falle von PT-Antikörpern mindestens 90 % und für FHA-Antikörper mindestens 82 % (Tabelle 2). Aus statistischer Sicht waren die mit Hexyon® erzielten Seroprotektionsraten für Diphtherie und Tetanus den Vergleichvakzinen nicht unterlegen^{4,5,12} bzw. deskriptiv ähnlich

mit überlappenden 95 %-Konfidenzintervallen.^{9,10,11,14} Diphtherie-Antikörpertiter $\geq 0,1$ IU/ml – dem 10fachen des Serokonversionswerts – wurden mit Hexyon[®] sogar deutlich häufiger erreicht als mit Infanrix hexa[®] (26,5 vs. 12,1 %).¹¹ Bezüglich der Serokonversionsraten für die Pertussis-Antigene PT und FHA gab es keine Unterschiede zwischen Hexyon[®] und Pentavac[®] oder Infanrix hexa[®].^{5,9,12,14} Für alle Antigene waren die geometrischen Mittelwerte der Antikörpertiter mit Hexyon[®] und den Vergleichsvakzinen deskriptiv ähnlich (Tabelle 2).

Eine einzige **Auffrischimpfung** mit Hexyon[®] im Alter von 15–18 Monaten resultierte in allen Studien in Seroprotektionsraten für Diphtherie und Tetanus von ≥ 99 %^{9,14,15}; auch für die Pertussisantigene PT und FHA waren sie mit ≥ 92 % und ≥ 87 % hoch (Tabelle 2). Im geometrischen Mittel überstieg die Höhe der Antikörpertiter für alle vier Antigene die vor der Auffrischimpfung gemessenen Titer um ein Mehrfaches.^{14,15} Im Vergleich zum Zeitpunkt nach der Grundimmunisierung stiegen die Antikörpertiter nach der Auffrischimpfung für Diphtherie und Tetanus im geometrischen Mittel auf deutlich höhere Werte, während für PT und FHA tendenziell ähnlich hohe oder allenfalls mäßig höhere Titer erreicht wurden (Tabelle 2).

4.2. Persistenz der Antikörpertiter

In vier Studien (A3L10⁹, A3L15¹⁵, A3L16¹⁶, A3L21¹⁴) wurde die Persistenz der einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung mit 3 Dosen Hexyon[®] erreichten Antikörpertiter – die Säuglinge hatten zu diesem Zeitpunkt je nach Impfschema ein Alter von ca. 5–7 Monaten – bis zur Kontrollmessung unmittelbar vor der Auffrischimpfung im Alter von 15–18 Monaten verfolgt. In diesen Studien betrugen die Seroprotektionsraten vor der Auffrischimpfung sämtlich 100 % für Tetanus, 96–100 % für PV1, 98–100 % für PV2, 85–99 % für PV3, 80–95 % für Hep B, 74–93 % für Diphtherie und 76–87 % für Hib. Im geometrischen Mittel waren die Antikörpertiter für Pertussis-Antigene vor der Auffrischimpfung durchweg niedriger als nach der Grundimmunisierung. Das galt sowohl für das Antigen PT (12 vs. 288–332 EU/ml¹⁵; 15 vs. 240 EU/ml¹⁴; 11 vs. 155 EU/ml¹⁶) als auch für FHA (25–31 vs. 188–207 EU/ml¹⁵; 34 vs. 239 EU/ml¹⁴; 28 vs. 189 EU/ml¹⁶).

In der Studie A3L15¹⁵, in der ein Teil der mit Hexyon[®] grundimmunisierten Säuglinge postnatal gegen Hepatitis B geimpft worden waren, schlug sich dieser Umstand in einer höheren Seroprotektionsrate unmittelbar vor der Auffrischimpfung nieder (95 % gegenüber 80 % bei den nicht postnatal geimpften Kindern). Entsprechend war vor der Auffrischimpfung im geometrischen Mittel auch der Antikörpertiter bei den postnatal geimpften Kindern deutlich höher (Tabelle 1).

Der Anteil von Kindern mit einem Hep-B-Antikörpertiter ≥ 100 mIU/ml vor der Auffrischimpfung lag nach Grundimmunisierung mit Hexyon[®] bei 52,8 % und war in der Vergleichsgruppe mit Infanrix hexa[®] mit 58,5 % nur unwesentlich

höher.¹⁴ Nach der Auffrischimpfung mit Hexyon[®] betrugen die entsprechenden Zahlen 93,2 % und 96,9 %. Ungefähr ein Jahr nach Abschluss der Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten war die Persistenz der Antikörpertiter gegen alle Impfantigene in der Hexyon[®]-Gruppe vergleichbar der in der Infanrix hexa[®]-Gruppe.¹⁴

5. Reaktogenität und Sicherheit

In den Grundimmunisierungsstudien, in denen Hexyon[®] mit ähnlichen Mehrfachimpfstoffen mit azellulärer Pertussis-Komponente wie Infanrix hexa[®] oder Pentavac[®] kombiniert mit einer Hep-B-Vakzine verglichen wurde, wurden systemische oder die Injektionsstelle betreffende Nebenwirkungen gezielt abgefragt.^{5,9,10,11,12,14} Bei der Häufigkeit solcher Nebenwirkungen gab es kaum nennenswerte Unterschiede zwischen den Impfstoffen; das galt sowohl für die Häufigkeit über alle Schweregrade hinweg als auch für schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3). Kleinere Häufigkeitsabweichungen in einigen der genannten Studien wurden im Allgemeinen als klinisch nicht relevant erachtet.^{5,9,11,14} In keiner der Studien gab es in den ersten 30 Minuten nach der Verabreichung akute Impfreaktionen oder innerhalb der ersten 30 Tage schwere impfbezogene Nebenwirkungen. Spontan berichtete unerwünschte Wirkungen waren in den Vergleichsgruppen ähnlich häufig, und ein Kausalzusammenhang mit der Impfung wurde zumeist nicht für wahrscheinlich erachtet.

In der groß angelegten randomisierten, Untersucher-verblindeten Studie A3L04¹³ wurde die Reaktogenität und Sicherheit von Hexyon[®] an 1.422 Säuglingen untersucht, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten eine Grundimmunisierung erhielten. In der Vergleichsgruppe wurden 711 Kinder im gleichen Alter mit einer inzwischen vom Markt zurückgezogenen Vierfachvakzine (DTwP-Hep B mit Ganzkeim-Pertussis-Komponente) und zeitgleich mit einer Hib- und Poliovakzine geimpft. Um Fieberreaktionen zu erfassen, wurde bei den Kindern in den ersten 7 Tagen nach jeder Impfung zweimal täglich die Körpertemperatur gemessen. Während dieser Zeit protokollierten die Eltern in einem Nebenwirkungstagebuch eventuell auftretende Reaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schwellung, Schmerzen) und Allgemeinsymptome (Fieber, Erbrechen, Schreien, Somnolenz, Anorexie und Reizbarkeit).

Fieber $\geq 39,6$ °C trat in der Hexyon[®]-Gruppe bei 4 % der Kinder auf (ähnlich häufig wie in der Vergleichsgruppe mit 5,5 % und etwa gleich häufig nach jeder Impfdosis). Fieber insgesamt, d.h. alle Schweregrade nach irgendeiner der drei Impfungen, trat bei 74,8 % der Kinder auf und war damit signifikant weniger häufig als in der Vergleichsgruppe mit 92,7 % (95 %-Konfidenzintervall der Differenz 20,8 % bis 14,8 %). Außer Erbrechen, das in den beiden Gruppen gleich häufig vorkam, waren alle lokalen und systemischen Nebenwirkungen in der Hexyon[®]-Gruppe seltener (keine Überschneidung der 95 %-Konfidenzintervalle); das Gleiche galt –

ausgenommen Fieber, Erbrechen und Somnolenz – auch für schwere Nebenwirkungen.

Es gab keinerlei impfbezogene Sofortreaktionen in den ersten 30 Minuten nach der Injektion.¹³ Schwere Nebenwirkungen in den ersten 30 Tagen nach der Impfung traten mit Hexyon® bei 3,4 % und in der Vergleichsgruppe bei 3,7 % der Kinder auf. Es gab insgesamt 7 schwerwiegende Ereignisse, aus deren Anlass die betroffenen Säuglingen aus der Studie genommen wurden; aber nur in einem dieser Fälle (eine Episode von Hypotonie und verringerter Ansprechbarkeit, die 7 Stunden nach der ersten Hexyon®-Dosis auftrat) konnte ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung nicht ausgeschlossen werden.

Spontan berichtete Nebenwirkungen traten in dieser Studie unter Hexyon® bei 10,8 % der Kinder und in der Vergleichsgruppe bei 23,2 % der Impflinge auf. Am häufigsten handelte es sich um Knoten an der Injektionsstelle (5,7 % vs. 11,2 %).¹³

In zwei der drei Studien, in denen eine Auffrischimpfung mit Hexyon® verabreicht wurde, waren Nebenwirkungen etwa gleich häufig wie im Zuge der Grundimmunisierung^{9,15}; in der dritten Studie war die Häufigkeit nach der Auffrischimpfung geringer als bei der Grundimmunisierung.¹⁴ Die Art der

nach der Auffrischimpfung auftretenden Nebenwirkungen mit Hexyon® zeigte keinen erkennbaren Zusammenhang mit dem zur Grundimmunisierung eingesetzten Impfstoff (Hexyon®, Infanrix hexa® oder Pentavac® + Engerix-B®). Auch die mit einer Hexyon®-Auffrischimpfung zeitgleich verabreichte Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfung beeinträchtigte nicht die gute Verträglichkeit von Hexyon®.

6. Diskussion

Impfungen gehören zu den wirksamsten präventiven Maßnahmen, die in der Medizin zur Verfügung stehen. Eine möglichst hohe Impfquote bei Säuglingen und Kleinkindern gegen die wichtigsten Infektionskrankheiten gehört daher zu den erklärten Zielen nationaler und internationaler Gesundheitspolitik und kann im Idealfall sogar die regionale oder weltweite Eliminierung bzw. Ausrottung bestimmter Erreger ermöglichen.¹⁸ Wie auch die im vorliegenden Review gezeigten Ergebnisse aus Impfstudien belegen, ist die Anwendung moderner Mehrfachimpfstoffe ein einfacher, sicherer und effektiver Weg, um die empfohlenen Impfstrategien umzusetzen. Der im Frühjahr 2013 von der EMA zugelassene Sechsfachimpfstoff Hexyon®

Expertenkommentar

von Prof. Dr. M. Rose, Sana Klinikum Offenbach

Die WHO empfiehlt, Routineimpfprogramme möglichst mit Kombinationsimpfstoffen durchzuführen, da hiermit nachweislich die Durchimmunisierungsraten verbessert werden und somit über Herdenimmunität auch zusätzlich ein Schutz ungeimpfter Risikopopulationen erreicht wird.

Sechsfachkombinationsimpfstoffe sind die tragenden Säulen der frühkindlichen Grundimmunisierung; die letzten Jahre war europaweit Infanrix hexa® der Gold-Standard. Mit der Verfügbarkeit von Hexyon® wird ein wichtiger Schritt zur Erhöhung der Versorgungssicherheit pädiatrischer Routineimpfungen vollzogen.

Üblicherweise liegen bei Einführung neuer Impfstoffe zulassungsrelevante Wirksamkeit- und Verträglichkeitsdaten aus Studienkollektiven mit Mindestzahlen vor. Aus ethischen Gründen wird hierbei auf Plazebokontrollen verzichtet, zur Abschätzung einer erzielbaren Wirksamkeit werden anhand der Antikörperinduktion Serokonversions- bzw. Seroprotektionsraten ermittelt. Hierbei zeigte Hexyon® konsistent Ebenbürtigkeit mit verfügbaren penta- und hexavalenten Kombinationsimpfstoffen. Die Verträglichkeit wurde nicht nur mit den aktuell in Europa eingesetzten Routinevakzinen verglichen und belegt, sondern zusätzlich in einer großen Studie mit dem höher immunogenen, aber bei uns nicht mehr benutzten Pertussis-Ganzkeimimpfstoff verglichen. Diese Untersuchung belegt nicht nur an einem recht großen Kollektiv die gute Anwendungssicherheit von Hexyon®, sondern ist auch insofern interessant, als die Diskussion um die Wirksamkeit der azellulären Pertussisvakzine durchaus die Option offen lässt, eine entsprechende Ganzkeimvakzine in Erwägung zu ziehen.

Da dieser neue Kombinationsimpfstoff weltweit eingesetzt werden soll, ist es erfreulich, dass mit Einführung nicht nur schon Daten zu unterschiedlich alten und ethnisch diversifizierten Impflingen vorliegen, sondern auch klinisch relevante Fragestellungen wie die Verabreichung nach (Hepatitis B bei Geburt) oder parallel mit anderen Routineimpfstoffen (monovalente Rota-, heptavalenter Pneumokokken-Konjugatvakzine) untersucht und belegt sind. Die noch offenen Fragen zur gleichzeitigen Verabreichung mit Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff (NeisVac-C), höhervalenter Pneumokokken-Konjugatvakzine (Prevenar 13) und pentavalentem Rotavirus-Schluckimpfstoff (RotaTeq) sind Gegenstand laufender Studien, eine Untersuchung der Koadministration mit dem neuen reversen Meningokokken B Impfstoff (Bexsero) ist ebenfalls in Planung.

Mit der Darreichung als Fertigspritze, was bei komplexen Kombinationsvakzinen eine hohe entwicklungs- und produktionstechnische Herausforderung darstellt, ist zusätzlich auch eine gute Voraussetzung gegeben, das Impfmanagement in der täglichen Praxis so zu vereinfachen, dass noch höhere Durchimpfungsraten erzielt werden können.

(DTaP-IPV-Hep B-Hib) liegt als Fertigspritze vor, d.h. er muss vor der Anwendung nicht rekonstituiert werden; dies hilft Anwendungsfehler zu vermeiden und Arbeitszeit einzusparen. Hexyon® zeigte in allen Studien ein gutes Immunogenitäts- und Sicherheitsprofil, das dem anderer zugelassener Mehrfachvakzinen wie Infanrix hexa® oder Pentavac® weitestgehend entsprach. Die Grundimmunisierung mit Hexyon® führte zu hohen Seroprotektions- und -konversionsraten, und die biometrische Prüfung nach zuvor genau festgelegten Kriterien der Nichtunterlegenheit unter Verwendung etablierter Schwellenwerte für protektive Antikörpertiter bestätigte für alle Antigenkomponenten von Hexyon® und beide angewendeten Impfzeitpunktschemata die statistische Nichtunterlegenheit (sofern getestet) gegenüber den Vergleichsvakzinen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung weiterer Impfstoffe (Rotavirus-, Masern-Mumps-Röteln- und Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat-Impfstoff) zusammen mit Hexyon® zeigte sich für keines der Antigene eine erkennbare Veränderung der Immunogenität.

Die WHO (nicht aber die STIKO in Deutschland) empfiehlt wegen des endemischen Vorkommens von Hepatitis B in vielen Weltregionen und der damit verbundenen Gefahr einer perinatalen Ansteckung von Neugeborenen eine Hepatitis-B-Impfung mit einem monovalenten Impfstoff möglichst kurzfristig nach der Geburt.⁸ In einigen der Hexyon®-Studien wurde daher auch der Einfluss einer postnatalen Hepatitis-B-Impfung auf die Immunogenität der Grundimmunisie-

rung und der Auffrischimpfung mit Hexyon® untersucht. Es zeigte sich, dass die postnatal geimpften Kinder mit Hexyon® deutlich höhere HBsAG-Antikörpertiter erreichten, doch die Seroprotektionsrate war ähnlich hoch wie bei den nicht postnatal geimpften Kindern; letztere hatten zwar ca. 1 Jahr nach der dritten Grundimmunisierungsimpfung mit Hexyon® eine etwas niedrigere Seroprotektionsrate als die postnatal Geimpften, doch ist ungewiss, ob dieser Unterschied für den Infektionsschutz tatsächlich relevant ist.

Die Seroprotektion nach Grundimmunisierung mit Hexyon® hielt in der Regel bis zur Auffrischimpfung, d.h. über einen Zeitraum von etwa einem Jahr, an. Die Auffrischimpfung mit Hexyon® im Alter von 15–18 Monaten war ebenfalls ausgeprochen immunogen, sodass einen Monat nach der Verabreichung für alle Impfstoffvalenzen erneut hohe Seroprotektionsraten dokumentiert wurden.

Hexyon® war hinsichtlich seines Sicherheitsprofils den bereits eingeführten Mehrfachvakzinen Infanrix hexa® und Pentavac® ebenbürtig. Hexyon® stellt daher eine zusätzliche Option für die Umsetzung der Impfeempfehlungen für Säuglinge und Kleinkinder dar und verbessert damit nachhaltig die Versorgungssicherheit für diese wichtige Zielgruppe.

Offenlegung: Die Autoren Dr. rer. nat. Thorsten Reuter und Dr. med. Holger Bartz sind Mitarbeiter von Sanofi Pasteur MSD, Leimen. Die Autoren bedanken sich für die redaktionelle Bearbeitung des Reviews durch Dr. med. Volker Bartsch.

Fazit für die Praxis

- Die frühkindliche Sechsfachimpfung ist eine wesentliche Grundlage der Kindergesundheit und fester Bestandteil der Routineimpfprogramme gemäß STIKO-Empfehlung.
- Hexyon® ist indiziert für die Grundimmunisierung und Auffrischimpfung von Säuglingen und Kleinkindern gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hepatitis B und Haemophilus influenzae Typ b (3 Impfdosen im Alter von 2, 3 und 4 Monaten sowie eine vierte Impfung im Alter von 11–14 Monaten).
- Hexyon® zeigt gegen die genannten Infektionskrankheiten hohe und etablierten Impfstoffen vergleichbare Serokonversions- und Seroprotektionsraten nach den ersten drei Impfungen und der anschließenden Auffrischimpfung.
- Hexyon® zeigte in den Studien ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Bezüglich Art und Häufigkeit lokaler und systemischer Impfreaktionen bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede zu den etablierten Mehrfachimpfstoffen.
- Anwendungsfreundliche Kombinationsimpfstoffe sind eine Voraussetzung für hohe Durchimpfungsraten. Der neue hexavalente Impfstoff Hexyon® wird als Fertigspritze mit 0,5 ml Impfstoffsuspension zur Verfügung gestellt.
- Die Verfügbarkeit des neuen Impfstoffs erhöht die Versorgungssicherheit im besonders wichtigen Segment der Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern gegen die häufigsten impfpräventablen Infektionskrankheiten.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut (Hrsg.). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 30/2012, Berlin
- 2 Skibinski DA, Baudner BC, Singh M, O'Hagan DT. Combination vaccines. *J Glob Infect Dis* 2011; 3(1): 63-72
- 3 Kitchin NR. Review of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in clinical development. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(5): 605-615
- 4 Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(4): e68-74
- 5 Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(6): e88-96
- 6 Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, Ortiz E. A DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(7): 981-1005
- 7 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast Hansenula polymorpha-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine* 2010; 28: 3595-3601
- 8 WHO recommendations for routine immunization – summary tables 2012. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/ (Zugriff am 21.03.2013)
- 9 Ceyhan M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine given at 2, 3, 4 months of age with a booster at 15–18 months compared to licensed vaccines in Turkish infants. 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, 23.–26. Sept. 2010, Taipeh (Abstract + Poster)
- 10 Lanata C, Zambrano B, Ecker L, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at 2–4–6 months of age in Peru. *J Vaccines Vaccin* 2012; 3(1): 1000128
- 11 Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis* 2011; 15(4): e249-256
- 12 Lopez P, Arguedas A, Consuelo-Miranda M, et al. Immunogenicity and safety of a primary series of a new fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (Hexaxim™) co-administered with Prevenar™ and Rotarix™ in healthy children in Latin America. 15th International Congress on Infectious Diseases, 13.–16. Juni 2012, Bangkok (Abstract)
- 13 Macías M, Lanata CF, Zambrano B, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(8): e126-132
- 14 Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine* 2012; 30(45): 6492-6500
- 15 Madhi SA, Mitha I, Koen A, et al. Post-primary antibody persistence and immunogenicity/safety of an investigational DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexaxim™) booster vaccine compared to licensed vaccines in South Africa. 7th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, 16.–19. Nov. 2011, Melbourne (Abstract + Poster)
- 16 Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(1): e24-30
- 17 Santos-Lima E, B'chir S, Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim™) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. *Vaccine* 2013; 31(9): 1255-1258
- 18 Robert Koch-Institut. Informationsangebot Impfen. <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html> (Zugriff am 21.03.2013)