

Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (von Impfstoffen) nach dem Arzneimittelgesetz vom 1. 1. 2004 bis zum 31. 12. 2005

Das Spontanerfassungssystem zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW), als eine Methode der passiven Surveillance, stellt das wichtigste Instrument zum möglichst zeitnahen Erkennen von Risikosignalen dar. Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers und/oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldeverpflichtung von Ärzten zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Nach § 6 IfSG hat der Arzt bzw. Heilpraktiker den Verdacht einer Impfkomplication namentlich an das Gesundheitsamt zu richten. Das Gesundheitsamt ist nach § 11 IfSG seinerseits verpflichtet, die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden. Aus dem Spontanerfassungssystem können wegen fehlender Bezugs-

größen und weiterer Unbekanntes wie „Underreporting“ und qualitativen Verzerrungen („reporting bias“) keine echten Häufigkeiten (Inzidenzen) von Nebenwirkungen berechnet werden, es können lediglich Signale detektiert werden. Um Inzidenzen und erhöhte Häufigkeiten von Nebenwirkungen zu ermitteln, sind andere Instrumente (z. B. klinische Studien, epidemiologische Untersuchungen) erforderlich.

Eine Auswertung von allen Verdachtsfällen zu Impfnebenwirkungen für den Zeitraum 1.1.2001 bis 31.12.2003 ist bereits in einer früheren Publikation erschienen [1]. Im Anschluss dazu werden hier die im Zeitraum vom 1.1.2004 bis zum 31.12.2005 an das PEI gemeldeten Verdachtsfälle zu Impfnebenwirkungen zusammenfassend dargestellt und nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet.

Methodik

In die vorliegende Auswertung gingen alle Einzelmeldungen zu Verdachtsfällen auf Impfreaktionen aus allen Meldequellen ein, die in dem entsprechenden Zeitraum dem PEI bekannt wurden. Dabei ist zu beachten, dass zum Zwecke der Auswertung der Informationsgehalt der Meldungen zum Zeitpunkt 2.5.2006 festgeschrieben wurde. Das heißt, Informationen zu Fällen, die nach diesem Zeitpunkt dem PEI mitgeteilt wurden, sind mit einzelnen Ausnahmen (z. B. Todesfälle) in dieser Auswertung nicht berücksichtigt worden. Gleichwohl werden stets alle Informationen in die aktuelle Datenbank eingepflegt.

Das PEI registriert jede Meldung eines Verdachtsfalls einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung in einer relationalen Datenbank. Dies erfolgt auch für die Meldungen, für die eine ausführliche Recherche aller notwendigen medizinischen Daten und

die Bewertung durch das PEI ergeben hat, dass eine Verursachung durch die Impfung unwahrscheinlich ist und das unerwünschte Ereignis zufällig im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung aufgetreten ist. Angesichts der großen Anzahl verabreichter Impfstoffdosen ist damit zu rechnen, dass Erkrankungen bei einzelnen Impfungen auch rein zufällig nach einer Impfung auftreten. Es ist daher zu beachten, dass es sich bei den Meldungen um Verdachtsfälle handelt und nicht um gesicherte Fälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung. Im Sinne des Gesundheitsschutzes ist es aber wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen, damit bisher unbekannte und/oder sehr seltene Nebenwirkungen erkannt werden können.

Der Zusammenhang zwischen Impfung und der mutmaßlichen Impfreaktion wird vom PEI in jedem gemeldeten Verdachtsfall nach den Kriterien der WHO von „gesichert“ bis „nicht zu beurteilen“ bewertet. Das Vorgehen des PEI bei der Erfassung und Bewertung der Einzelfälle wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben [1].

Die Definitionen der Begriffe „Nebenwirkung“, „schwerwiegende Nebenwirkung“ sowie „Impfkomplikation“ sind ausführlich auf der Homepage des PEI beschrieben [2].

Verdachtsfälle eines Impfversagens wurden in die Auswertung nicht einbezogen, da sie im strengen Sinne keine Impfnebenwirkung darstellen [3].

Die Auswertungen wurden entweder auf der Ebene aller Einzelmeldungen (einzelne Meldequellen), auf der Ebene eines Verdachtsfalles (einzelner Impfling) oder auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Ereignisse zu einem Fall durchgeführt.

Die Anzahl der Einzelmeldungen ist größer als die Zahl der Verdachtsfälle, da dem PEI der gleiche Verdachtsfall teilweise aus unterschiedlichen Meldequellen gemeldet wird. Auch die Zahl der unerwünschten Ereignisse ist in der Summe mehr als die Zahl der Verdachtsfälle, da die meisten Fälle mehr als ein Ereignis enthalten. Nebenwirkungen bzw. medizinische Diagnosen sind in der

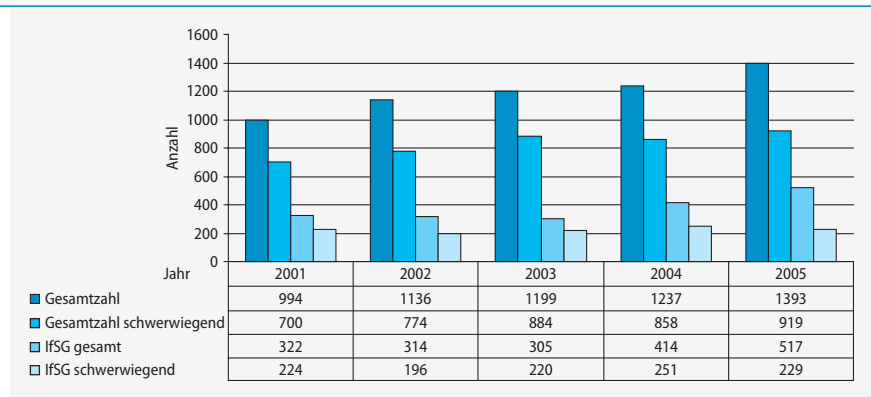


Abb. 1 ▲ Zahl der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplikationen 2001–2005

aktuellen MedDRA-Version (international akzeptierte medizinische Terminologie) kodiert worden.

Die Auswertung nach Altersklassen lehnt sich an den STIKO-Empfehlungen an und beruht auf dem Alter des Impflings bei Auftreten der unerwünschten Ereignisse.

Bei der speziellen Auswertung aller 2005 gemeldeten Ereignisse nach Varizellenimpfung wurden alle Ereignisse unabhängig vom Kausalzusammenhang eingeschlossen, die mehr als einmal genannt wurden. Da MedDRA mehr als 64.000 verschiedene medizinische Begriffe beinhaltet, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit Ereignisse inhaltlich sinnvoll zusammengefasst (z. B. Reaktionen an der Einstichstelle, Koagulopathien, falsche Applikation). Bei den Bezeichnungen der Ereignisse in **■ Tabelle 3** handelt es sich somit nicht mehr um die exakten Bezeichnungen entsprechend MedDRA bzw. der ursprünglichen Meldung.

Zur Berechnung der Gesamtmelderate wurde die Zahl der in Deutschland in Verkehr gebrachten Impfstoffdosen für beide Jahre ermittelt (Quelle: pharmazeutische Industrie) und mit der Gesamtzahl der Verdachtsfälle beider Jahre in Beziehung gesetzt (Melderate = Anzahl Verdachtsfälle/Anzahl Impfdosen). Für diese Berechnung wurde – abweichend von der in **■ Abb. 1** dargestellten Gesamtzahl der in dem jeweiligen Jahr gemeldeten Verdachtsfälle – nicht das Meldejahr berücksichtigt, sondern das Datum der Impfung.

Alle Meldungen auf dem speziellen „IfSG-Bogen“ [Bericht über Verdachts-

fälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Verdacht auf Impfkomplikation) nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)] werden in der Datenbank als „Fälle nach IfSG“ registriert, unabhängig davon, ob sie von einem Gesundheitsamt oder von einem nach § 8 IfSG Meldeverpflichteten gemeldet wurden.

Ergebnisse

Gesamtzahl der gemeldeten Verdachtsfälle

Dem PEI wurden in den Jahren 2004 (2005) insgesamt 1237 (1393) Verdachtsfälle über Impfnebenwirkungen gemeldet, davon waren 858 (919) schwerwiegend [69 % (66%)]. Bei 414 (517) bzw. 33 % (37%) der Verdachtsfälle handelte es sich um einen Bericht über Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Verdacht auf Impfkomplikation) nach IfSG. Davon waren 251 (229) bzw. 61 % (44%) schwerwiegend.

■ Abbildung 1 zeigt die Zahlen im Vergleich zu den Vorjahren seit Inkrafttreten des IfSG 2001. Es ist ein leichter, kontinuierlicher Anstieg sowohl der Gesamtzahl der Verdachtsfälle als auch der nach IfSG gemeldeten Fälle zu verzeichnen. Für die Jahre 2004 und 2005 errechnet sich eine Gesamtmelderate für alle Impfungen von 2,6 Verdachtsfällen auf 100.000 in Deutschland in Verkehr gebrachten Impfstoffdosen (0,0026 %).

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2007 · 50:1404–1417
 DOI 10.1007/s00103-007-0368-6
 © Springer Medizin Verlag 2007

K. Weißer · C. Meyer · D. Petzold · D. Mentzer · B. Keller-Stanislawski

Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (von Impfstoffen) nach dem Arzneimittelgesetz vom 1. 1. 2004 bis zum 31. 12. 2005

Zusammenfassung

Das Spontanerfassungssystem zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW), als eine Methode der passiven Surveillance, stellt das wichtigste Instrument zum möglichst zeitnahen Erkennen von neuen seltenen Risikosignalen dar. Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldepflichtung des Zulassungsinhabers und/oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldepflichtung von Ärzten und Heilpraktikern zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Meldungen werden im Paul-Ehrlich-Institut unabhängig vom Kausalzusammenhang zentral in einer Datenbank erfasst und wissenschaftlich bewertet. Für die vorliegende Publikation wurden alle gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen aus dem Zeitraum 1.1.2004 bis 31.12.2005 ausgewertet. In den Jahren 2004 (2005) wurden 1237 (1393) Verdachtsfälle über Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen gemeldet, davon 858 (919) schwerwiegende [69% (66%)]. Bei 414 (517) bzw. 33% (37%) der Meldungen handelte es sich um einen Bericht über Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesund-

heitlichen Schädigung (Verdacht auf Impfkomplication) nach Infektionsschutzgesetz (IfSG). Davon waren 251 (229) bzw. 61% (44%) schwerwiegend. Wenn man die Gesamtzahl aller Verdachtsfälle mit der Gesamtzahl der in Deutschland verkauften Impfstoffdosen nach Angaben der pharmazeutischen Unternehmer in Beziehung setzt, ergibt sich für beide Jahre eine auf alle Impfstoffe bezogene Melderate von ca. 3 Verdachtsfällen pro 100.000 Impfstoffdosen. Die beiden Altersgruppen mit der höchsten absoluten Zahl von Verdachtsfällen sind die Säuglinge und Kleinkinder (0–2 Jahre) und die Erwachsenen (18–59 Jahre) mit je ca. einem Drittel der Verdachtsfälle. Die Altersverteilung der Verdachtsfälle war vergleichbar mit der in den Vorjahren. Etwa die Hälfte aller gemeldeten Impfreaktionen waren vorübergehender Natur, führten also zur völligen Wiederherstellung (Restitutio ad integrum). Sowohl im Jahr 2004 als auch im Jahr 2005 wurden wenige Fälle mit bleibendem Schaden [30 (34) Fälle; jew. 2,4% aller Fälle] oder Tod [35 (23) Fälle; 2,8% (1,7%)] gemeldet. Bei der Mehrzahl dieser Fälle wurde der Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschtem(n) Ereignis(sen) als „unwahrscheinlich“ bewertet. Insgesamt wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschten Ereignissen vom PEI bei 58% (62%) aller Ereignisse als „möglich“, bei 6% (8%) als „wah-

scheinlich“ und bei 0,4% (0,6%) als „gesichert“ eingeschätzt. Bei 14% (13%) aller Ereignisse wurde ein Zusammenhang als „unwahrscheinlich“ angesehen. Bei ca. 17% (15%) aller Ereignisse war auf Basis der vorliegenden Daten eine wissenschaftliche Bewertung nicht möglich. Da die Varizellenimpfung im Jahr 2004 in die Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut) aufgenommen wurde, wurden alle Verdachtsfälle im Zusammenhang mit einer Varizellenimpfung aus dem Jahr 2005 einer speziellen Betrachtung unterzogen. Diese Auswertung zeigt, dass die Varizellenimpfung sehr gut verträglich ist. Nach einer kritischen Bewertung der wissenschaftlichen Daten zu allen Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen, die dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2004 und 2005 spontan gemeldet wurden, wurden als einziges neues Signal vermehrte Lokalreaktionen nach der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung identifiziert. Die Auswertung der Meldungen aus den Jahren 2004 und 2005 weist nicht auf eine Änderung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der heute in Deutschland auf dem Markt befindlichen Impfungen hin.

Schlüsselwörter

Impfkomplication · Nebenwirkung · Infektionsschutzgesetz · Impfung

Adverse drug reactions following immunisation in Germany pursuant to the German Infection Protection Act and the German Medicinal Products Act from January 1, 2004 to December 31, 2005

Abstract

Sufficient post-marketing surveillance is necessary for safety monitoring of vaccines. In this respect the spontaneous reporting system of reporting suspected adverse drug reactions (ADR) following vaccination is an essential tool for safety monitoring. The

marketing authorisation holder and/or pharmaceutical manufacturer has the legal obligation to report suspected adverse drug reactions (German Drug Law and European Regulation). In addition physicians and traditional healers have to report suspected

cases of complications after immunisations pursuant to the German Infection Protection Act (Infektionsschutzgesetz, IfSG). The reports are medically assessed and stored in a database at the Paul Ehrlich Institute. For the publication referenced here, all reported sus-

pected cases of adverse drug reactions after immunisations were evaluated for the period from January 1, 2004–December 31, 2005 according to different criteria. In 2004 (2005) a total of 1237 (1393) suspected cases of adverse drug reactions or suspected complications after immunisations were notified. 858 (919) of these adverse drug reactions (ADR) were serious (69% and 66%, respectively). 414 (517) of the ADRs (i.e. 33% and 37%, respectively) were reported by physicians according to the IfSG; the other reports were from industry and other reporting sources. 251 (229) i.e. 61% (44%) of these reactions were serious. The total number of reports divided by the total number of vaccine doses launched on the German market during the observation period (according to the data provided by the pharmaceutical industry) revealed an overall “reporting rate” of approx. 3 reports per 100,000 vaccine doses.

The age groups with the highest absolute number of reported cases were infants and young children (0–2 years), and adults (18–59 years) accounting for approx. one third each of the reports. The age distribution of the suspected cases was comparable with that of previous years. In both years, approx. half of all suspected adverse drug reactions following immunisation were of transient nature, i.e. there was a complete recovery (restitutio ad integrum). In both years, a very small proportion of cases were reported as permanent damage (30 and 34 cases respectively; 2.4% of all cases) or resulted in death (35 or 23 cases, respectively; 2.8% or 1.7%, respectively). With a few exceptions these adverse events were considered to be related to other diseases and unlikely related to vaccination. Overall, the association between vaccination and adverse events was assessed by the PEI as “possi-

ble” in 58% (62%) of all cases, respectively, as “likely” in 6% (8%) of all cases, and as “certain” in 0.4% (0.6%) of all cases. In 14% (13%) of the cases, the causal relation was stated as “unlikely”. In 17% (15%) of all cases, a scientific evaluation was not possible on the basis of the data provided. A separate analysis of reports was conducted for all suspected adverse drug reactions following varicella immunisation. According to these data varicella vaccination is considered to be well tolerated. With the exception of an increase in local reactions following pneumococcal polysaccharide vaccination no new safety signal has been recognised during the observation period.

Keywords

adverse drug reactions · adverse events following immunisation · German Infection Protection Act · vaccination

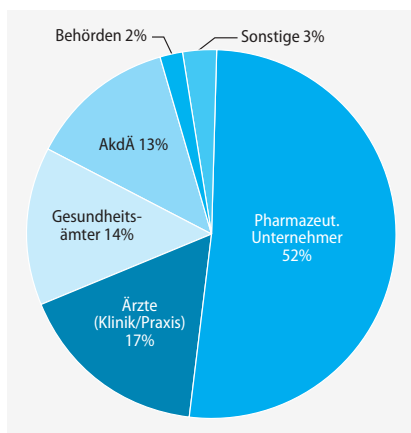


Abb. 2 ▲ Meldequellen 2005

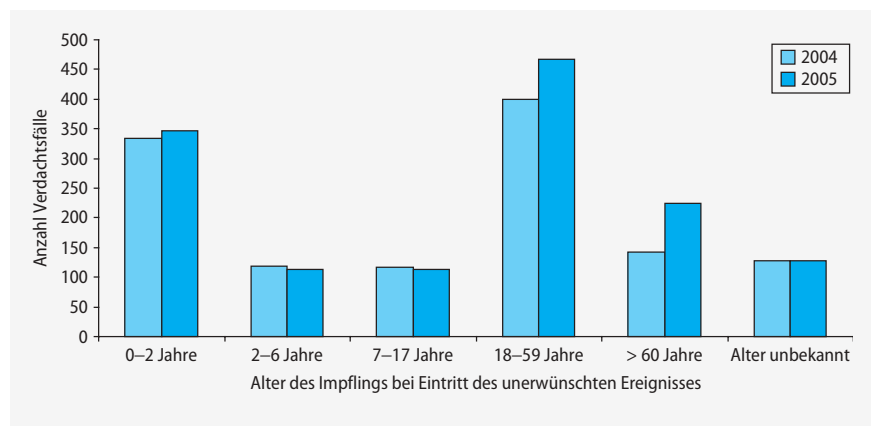


Abb. 3 ▲ Altersverteilung der Verdachtsfälle 2004 und 2005

Meldequellen

In **Abb. 2** ist die Aufteilung nach Meldequellen beispielhaft für alle Meldungen des Jahres 2005 dargestellt. Die Aufteilung ist gut vergleichbar mit der aus 2004, deshalb wurde auf eine separate Abbildung verzichtet. Die Auswertung basiert auf allen Einzelmeldungen, die in der Summe die Zahl der Verdachtsfälle übersteigt. In einem Drittel aller Fälle wurde dem PEI der gleiche Verdachtsfall aus mehr als einer Meldequelle gemeldet. Mehr als die Hälfte aller Einzelmeldungen (52%) wurden von den pharmazeutischen Unter-

nehmern/Zulassungsinhabern berichtet. Diese melden (nach AMG) ausschließlich schwerwiegende Fälle an das PEI. Insgesamt wurden 56% aller Verdachtsfälle bzw. 84% aller schwerwiegenden Verdachtsfälle ausschließlich von der pharmazeutischen Industrie berichtet (keine weitere Meldequelle).

17% (n=370) der eingegangenen Meldungen stammen von Ärzten aus Klinik und Praxis, die zum Teil (wie nach IfSG bzw. Berufsordnung vorgegeben) auch gleichzeitig an die Gesundheitsämter sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) melden.

Diese leiten dann ihrerseits diese Meldung auch an das PEI weiter.

Die restlichen 5% aller Meldungen stammen aus weiteren Quellen wie andere Behörden (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) oder die Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK).

Alter

Abbildung 3 zeigt die Verteilung aller gemeldeten Verdachtsfälle nach Altersgruppen für beide Jahre. Hier wird sichtbar, dass der leichte absolute Anstieg der

Tabelle 1

Ausgang der unerwünschten Ereignisse 2004 und 2005				
Ausgang der gemeldeten Ereignisse	2004		2005	
	Gesamt %	IfSG %	Gesamt %	IfSG %
Wiederhergestellt (Restitutio ad integrum)	48,5	48,9	49,2	53,0
Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt (inkl. Besserung der Beschwerden)	24,2	28,1	22,3	24,7
Unbekannt	22,3	16,1	25,6	18,1
Bleibender Schaden ^a	1,2	1,9	1,3	1,3
Tod ^b	3,8	4,9	1,6	2,9

^a Anzahl Patienten n=30 (2004) bzw. n=34 (2005); ^b Anzahl Patienten n=35 (2004) bzw. n=23 (2005)

Verdachtsfälle 2005 gegenüber 2004 auf Verdachtsfällen bei Erwachsenen (18–59 und >60 Jahre) beruht. Die beiden Altersgruppen mit der höchsten absoluten Zahl von Verdachtsfällen sind die Säuglinge und Kleinkinder (0–2 Jahre) und die Erwachsenen (18–59 Jahre) mit je ca. einem Drittel aller Fälle. In ca. 10 % aller Verdachtsfälle ist das Alter des Impflings gar nicht dokumentiert. Die prozentuale Altersverteilung der Verdachtsfälle ist mit der aus den Jahren 2001 bis 2003 gut vergleichbar [1]. In den ersten beiden Lebensjahren finden gemäß dem Impfkalender die meisten Impfungen statt. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Zahl der Meldungen in dieser Altersgruppe höher ist als in den Altersgruppen 2–6 Jahre und 7–17 Jahre. Da in den jungen Säuglings- und Kleinkindjahren im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen häufige Arztkontakte erfolgen und die Aufmerksamkeit von Eltern für Gesundheitsstörungen ihrer Kinder besonders hoch ist, kann eine höhere Meldebereitschaft vermutet werden.

Ausgang der gemeldeten unerwünschten Ereignisse

■ **Tabelle 1** zeigt den Ausgang aller gemeldeten unerwünschten Ereignisse, getrennt für 2004 und 2005. Hierbei sind alle Ereignisse erfasst, unabhängig vom Kausalzusammenhang. Es wurden in der Summe 4114 (4668) Ereignisse gemeldet. Sowohl 2004 als auch 2005 enthielt ein Fall im Mittel 3,3 einzelne gemeldete unerwünschte Ereignisse. Die Ereignisse aus Meldungen nach IfSG wurden zusätzlich getrennt ausgewertet und dargestellt.

In beiden Jahren war ca. die Hälfte aller Ereignisse vorübergehender Natur (Restitutio ad integrum). Bei einem Viertel waren zum Zeitpunkt der Meldung die Beschwerden noch nicht vollständig abgeklungen, wobei bei ca. 50 % der Ereignisse bereits eine Besserung der Beschwerden eingetreten war. In einem Viertel blieb der Ausgang unbekannt. Hier ist 2005 eine leichte Zunahme zu verzeichnen.

In beiden Jahren wurde eine geringe

Zahl von Ereignissen mit bleibendem Schaden oder Tod gemeldet (vgl. ■ **Tabelle 1**). Da in einem Verdachtsfall mehrere Ereignisse mit Todesfolge bzw. bleibendem Schaden enthalten sein können, ist es hier sinnvoller, die Häufigkeit auf der Ebene der Fälle (Personen) zu betrachten: Im Jahr 2004 wurden 35 Verdachtsfälle mit Todesfolge, im Jahr 2005 wurden 23 Verdachtsfälle mit Todesfolge gemeldet. Dies entsprach 2,8 % bzw. 1,7 % aller gemeldeten Verdachtsfälle in dem jeweiligen Jahr. Die Zahl der Verdachtsfälle mit bleibendem Schaden für den Patienten betrug 30 und 34 (2004 und 2005). Dies sind jeweils 2,4 % aller gemeldeten Verdachtsfälle in dem jeweiligen Jahr.

Hinsichtlich des Ausgangs von Ereignissen zeigte sich bei den Meldungen nach IfSG ein vergleichbares Bild (vgl. ■ **Tabelle 1**). Wie schon in den Jahren zuvor [1] wurde ein etwas geringerer Anteil von Ereignissen mit unbekanntem Ausgang beobachtet.

Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen Impfung und unerwünschtem Ereignis

■ **Abbildung 4** zeigt die prozentuale Verteilung der Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis durch das PEI für alle Ereignisse aller Verdachtsfälle der Jahre 2004 und 2005. Bei der Mehrzahl der Ereignisse [58 % (2004) bzw. 62 % (2005)] wurde der Kausalzusammenhang als „möglich“ bewertet. Bei 6 % bzw. 8 % der Ereignisse wurde er als „wahrscheinlich“ und bei 0,4 % bzw. 0,6 % als „gesichert“ angesehen. Bei 14 % (13 %) der Ereignisse wurde der Kausalzusammenhang als „unwahrscheinlich“ bewertet. Bei ca. 22 % (17 %) der Ereignisse war auf Basis der vorliegenden Daten eine wissenschaftliche Bewertung nicht möglich, weil die Datenlage unzureichend war und weil trotz Nachfrage keine weiteren Informationen erhältlich waren.

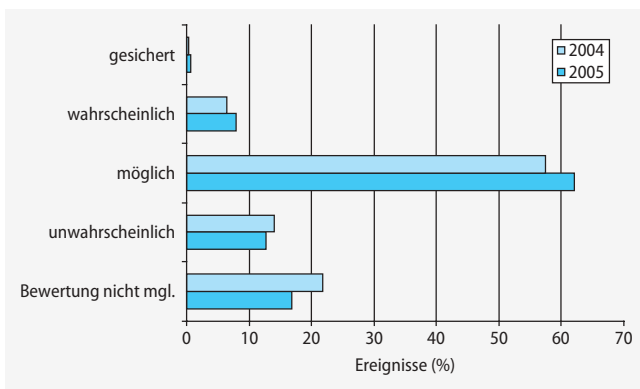


Abb. 4 ◀ Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen Impfung und unerwünschtem Ereignis durch das PEI

Todesfälle

Im Gesamtzeitraum wurden 58 Fälle mit tödlichem Ausgang¹ im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet (2004: 35, 2005: 23). Dabei handelte es sich um 43 Kinder im Alter von 2 Monaten bis zu 17 Jahren und 14 Erwachsene im Alter von 41 bis zu 95 Jahren sowie um einen Verdachtsfall einer Fetopathie bei Impfung in der Schwangerschaft.

Kinder

Bei 42 der 43 Todesfälle von Kindern aus den Jahren 2004 und 2005 wurde der Kausalzusammenhang zur Impfung mit „unwahrscheinlich“ bewertet, in einem Fall ließ die Datenlage keine eindeutige Bewertung zu.

Kausalzusammenhang nicht bewertbar (1 Fall). In einem schlecht dokumentierten Fall verstarb ein Kind unbekanntes Alters mit bestehender akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in unbekanntem zeitlichem Abstand zu einer Varizellaimpfung an Leberversagen. Da der Impfung auch eine Hochdosis-Chemotherapie vorausgegangen war, lässt sich vermuten, dass das Kind zum Zeitpunkt der Impfung noch immunsupprimiert war. In der Fachinformation des Impfstoffs ist eine Chemotherapie als Kontraindikation bei der Anwendung des Impfstoffs genannt.

Kausalzusammenhang unwahrscheinlich (42 Fälle). Bei 35 Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr wurde ein „plötzlicher Kindstod“ (SIDS = Sudden Infant Death Syndrome) oder ein SUD (plötzlicher unerwarteter Tod) als Todesursache angegeben. Bei 32 der 35 SIDS oder SUD-Fälle wurde in unterschiedlichem zeitlichen Abstand (Median: 3 Monate, range: eine Stunde bis 103 Tage) vor dem Tod ein Sechsfach-Kombinationsimpf-

stoff (DTPa-IPV-Hib-HB) verabreicht, in 6 Fällen bei gleichzeitiger Gabe eines Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffes. Zweimal war ein SIDS/SUD nach einer DTPa-IPV-Hib-Impfung jeweils innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung berichtet worden. Einmal wurde ein SIDS/SUD innerhalb von 24 Stunden nach DT- und OPV-Impfung berichtet, Impfung und Todesfall liegen hier jedoch bereits 15 Jahre zurück (gestorben 1989). Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es keine Evidenz, dass Kinderimpfstoffe ursächlich für den plötzlichen Kindstod sind [4].

Sieben Kinder sind zeitlich koinzident mit einer Impfung an ihrer Grunderkrankung verstorben: Ein 5 Monate alter Säugling mit Epidermolysis bullosa verstarb 4 Monate nach Impfung mit einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff an Multiorganversagen. Ein Heranwachsender (17 J.), der an einer seltenen Stoffwechselerkrankung litt (Ornithin-Carbamoylphosphat-Defizienz), verstarb 6 Tage nach Impfung mit einem HA-HB-Kombinationsimpfstoff und gleichzeitiger Impfung mit einem FSME-Impfstoff an einem metabolischen Koma mit (toxischem) Hirnödem. Ein 21 Monate altes Kind verstarb 14 Tage nach einer Influenzaimpfung an den Folgen eines androgenitalen Syndroms. Ein 4 Monate altes Kind verstarb eine Woche nach der zweiten Impfung mit einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff an dem Fortschreiten seiner Grunderkrankung (Zellweger-Syndrom). Ein 5 Monate altes ehemaliges Frühgeborenes mit Hydrozephalus als Folge einer Pneumokokken-Meningitis und rekurrenter Bradykardie verstarb 37 Tage nach gleichzeitiger Impfung mit einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff und einem Sechsfachimpfstoff an den Folgen seiner Grunderkrankung. Ein 12-jähriges Mädchen verstarb 2 Monate nach Pneumokokken-Impfung an einer septischen Endokarditis als Folge ihrer Grunderkrankung (Neuromyopathie, Arthrogyriposis multiplex). Ein 13 Monate altes Kind verstarb koinzident zu einer MMR-Impfung an einer Myokarditis auf dem Boden einer Herpes-simplex-Typ-6-Infektion.

Impfung in der Schwangerschaft Kausalzusammenhang unwahrscheinlich (1 Fall). Bei einer Schwangeren, die in der sechsten Schwangerschaftswoche eine Grippeimpfung erhalten hatte, wurde wegen einer beidseitigen obstruktiv-dysplastischen Nierenfehlbildung des Fötus ein elektiver Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Es gibt bisher keine Hinweise, dass Grippeimpfstoffe in der Schwangerschaft eine Fetopathie auslösen können [5]. In den USA ist die Grippeimpfung für Schwangere sogar ausdrücklich empfohlen [6].

Erwachsene

Bei 11 der 14 Verdachtsfälle mit Todesfolge bei Erwachsenen aus den Jahren 2004 und 2005 wurde der Kausalzusammenhang zur Impfung als „unwahrscheinlich“ angesehen. Ein Fall war aufgrund der Datenlage nicht zu bewerten. In 2 Fällen konnte ein Beitrag der Impfung nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

Kausalzusammenhang möglich (2 Fälle). Ein 74-jähriger multimorbider Patient mit Prostatakarzinom und dekompensierter Herzinsuffizienz bei bestehenden Klappenvitien, erlitt 2 Wochen nach Influenzaimpfung ein beatmungspflichtiges Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Unter Standardimmunglobulintherapie über 5 Tage waren die Paresen rückläufig. Während des Krankenhausaufenthaltes entwickelte der Patient eine präseptische Kreislaufregulationsstörung, bedingt durch einen Harnwegsinfekt. Er verstarb unbekanntes Zeit später an einer Aspirationspneumonie, vermutlich als Folge seiner schweren Herzerkrankung und nicht als Folge des GBS. Ein 44-jähriger Patient entwickelte einen Monat nach Impfung mit Td-IPV- und HA-HB-Impfung eine demyelinisierende Enzephalitis ungeklärter Ursache mit schweren Residuen. Im Rahmen der notwendigen intensivmedizinischen Therapie verstarb der Patient an einer Sepsis. Trotz ausführlicher differenzialdiagnostischer Untersuchungen konnte keine Ursache für die demyelinisierende Enzephalitis gefunden werden. Ein Zusammenhang mit der Impfung kann weder belegt noch endgültig ausgeschlossen werden.

¹ Ein Bericht über ein „Baby-Schüttelersyndrom“ (shaken baby syndrome) mit tödlichem Ausgang bei einem Säugling (Alter unbekannt) nach Impfung mit MenC-Impfstoff (zeitlicher Abstand unbekannt) wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da die ursprüngliche Meldung nicht von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes stammt und das Baby im Vereinigten Königreich geimpft wurde und in Deutschland verstarb.

Kausalzusammenhang nicht bewertbar (1 Fall). Eine 61-jährige Frau erlitt 5 Stunden nach einer Grippeimpfung einen Atemstillstand. Ein Autopsiebericht wurde trotz Nachfragens des PEI nicht übermittelt. Der Fall ist daher nicht beurteilbar.

Kausalzusammenhang unwahrscheinlich (11 Fälle). Einem Herzinfarkt bzw. einem Herz-Kreislauf-Versagen erlagen 6 ältere Menschen (75–95 Jahre) mit zum Teil bekannten prädisponierenden Vorerkrankungen (z. B. kardialen Vorschädigungen, Bluthochdruck). Davon war in 5 Fällen in unterschiedlichem Abstand vor dem Ereignis (2 Tage bis 10 Wochen) eine Grippeimpfung verabreicht worden, in einem Fall eine Td-Impfung. Außerdem erlitt ein weiterer jüngerer Mann (41 J.) ohne bekannte Vorerkrankung einen Tag nach Grippeimpfung beim Jogging einen plötzlichen Herztod. Ein 65-jähriger verstarb 5 Tage nach einer Gelbfieberimpfung an einer Lungenembolie. Ein 57-jähriger Mann mit terminaler Niereninsuffizienz, maligner Hypertension und hochgradiger Aortenklappenstenose verstarb ca. 2 Monate nach einer Grippeimpfung an den Komplikationen seiner Grunderkrankung. Ebenfalls an den Folgen seiner Grunderkrankung (hypoplastisches myelodysplastisches Syndrom) verstarb ein 75-jähriger Mann 5 Monate nach einer Grippeimpfung. Ein Zusammenhang zu den Impfungen konnte in all diesen Fällen nicht hergestellt werden.

Ein 59-jähriger Mann erkrankte 2 Monate nach der zweiten FSME-Impfung an einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS), an dessen Folgen er später verstarb. Etwa 2 Wochen vor Auftreten des GBS erkrankte der Patient an einem Infekt der oberen Luftwege. Leider wurde eine Keimdifferenzierung nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass sich bei zwei Drittel der Patienten mit GBS eine vorausgegangene virale oder bakterielle Infektion nachweisen lässt. Üblicherweise handelt es sich um Infektionen des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes. Häufig nachgewiesene Erreger sind *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus oder das Varizella-Zoster-Virus. Auch der Zeitabstand

von 8 Wochen zwischen Impfung und Auftreten des GBS erscheint sehr lang und spricht eher gegen einen Zusammenhang [7].

Berichte über bleibende Schäden

Bei 64 Verdachtsfällen aus beiden Jahren (2004: 30, 2005: 34) wurde ein bleibender Schaden für den Impfling gemeldet. Davon waren 19 Fälle (30 %) aufgrund der schlechten Datenlage nicht zu bewerten, bei 36 Fällen (56 %) konnte ein Kausalzusammenhang mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. In 9 Fällen (14 %) wurde der Kausalzusammenhang zur Impfung als möglich bewertet.

Kausalzusammenhang möglich (9 Fälle).

In 6 Fällen wurden geringfügige lokale bleibende Veränderungen an der Injektionsstelle berichtet, z. B. Narbenbildung nach Abheilung steriler Abszesse an der Injektionsstelle. In einem Fall entwickelte ein 42-jähriger Mann 26 Tage nach HA-HB-Impfung eine Fazialisparese. Die Remission betrug 85 %, sodass von einem bleibenden Schaden auszugehen ist. Fälle von peripheren oder zentralen neurologischen Störungen wie z. B. Hirnnervenlähmungen sind als sehr seltenes Ereignis im zeitlichen Abstand von ca. 1–6 Wochen nach Impfungen (wie nach Infektionen) bekannt und auch in der Fachinformation des hier eingesetzten Impfstoffs aufgeführt. Die vorherrschende pathophysiologische Vorstellung ist, dass es durch die Ablagerung von Immunkomplexen oder durch Ähnlichkeiten zwischen Antigenstrukturen und Markscheidenbestandteilen (molekulares Mimikry) zu einer T-Zellvermittelten Autoaggression kommt, die dann zu Mono- bzw. Polyneuritiden führt [8].

In einem Fall handelt es sich um ein lange bestehendes Fehlbildungssyndrom nach OPV-Impfung in der Schwangerschaft: Eine Frau erhielt zu unklaren Zeitpunkten in der Schwangerschaft 2 Schluckimpfungen (OPV). Die Impfzeitpunkte in der Dokumentation sind widersprüchlich. Beim Kind wurde 4 Monate nach der Geburt eine Entwicklungsverzögerung und Craniosynostose festgestellt. Bei dem heute 10-jährigen Mädchen besteht eine psychomotorische

Retardierung. Es ist bisher kein gesicherter Fall einer transplazentaren Infektion bzw. Fehlbildung durch OPV in der Schwangerschaft bekannt [9]. In der Regel gilt dennoch die Vorsichtsmaßnahme, dass nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff 3 Monate sicher verhütet werden soll.

In einem anderen Fall erlitt eine 71-jährige Frau 3 Tage nach Pneumokokkenimpfung eine Glomerulonephritis, die als „Serumkrankheit“ gedeutet wurde. Sie stellt eine durch Immunkomplexe hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktion Typ III dar und ist in der Fachinformation des betreffenden Impfstoffs aufgeführt. Die pathophysiologische Vorstellung ist dabei, dass sich zirkulierende (oder in situ mit antigenen Strukturen in der Niere gebildete) Immunkomplexe in der glomerulären Basalmembran ablagern und dadurch zu einer Entzündungsreaktion führen.

Kausalzusammenhang nicht bewertbar (19 Fälle).

In 6 Fällen mit neurologischen Komplikationen (Parese des Laryngealnervs bei einem 50-jährigen Mann 11 Tage nach FSME-Impfung, Paralyse bei einer 75-jährigen Frau einen Monat nach Influenzaimpfung, Polyneuropathien bei einer 58-jährigen Frau nach Grippeimpfung bzw. einer 32-jährigen Frau nach 13 Jahre zurückliegender Schluckimpfung (OPV) sowie 2 Fälle eines GBS bei einer 47-jährigen Frau eine Woche nach Td-IPV-Impfung und einer 78-jährigen Frau 4 Wochen nach Influenzaimpfung) war wegen der schlechten Datenlage eine seriöse wissenschaftliche Bewertung nicht möglich. In einem Fall wurden weitere Informationen vom Gesundheitsamt angekündigt, aber bisher nicht übermittelt. Zwei weitere Verdachtsfälle zu bleibenden neurologischen Veränderungen betreffen zwei 4 bzw. 5 Monate alte Säuglinge, die jeweils in einem unbekanntem Abstand zur Impfung mit einem DT-Pa- bzw. einem Fünffachimpfstoff (DT-Pa-IPV-Hib) „komplexe neurologische Veränderungen“ sowie „Persönlichkeitsveränderungen“ bzw. „psychomotorische Entwicklungsstörungen“ sowie „mentale Retardierung“ aufwiesen. Aufgrund der unklaren Diagnosen sind beide Fälle nicht zu bewerten.

Bei einem 10 Monate alten Säugling wurde 4 Monate nach Impfung (Fünffachkombination) fast völlige Taubheit festgestellt. Es ist unklar, ob es sich um eine angeborene Hörschädigung handelt. In einem anderen Fall wurde bei einem 4-jährigen Kind 2 bzw. 3 Monate nach FSME- bzw. MMR-Impfung Taubheit im rechten Ohr festgestellt. Taubheit ist im Zusammenhang mit Impfungen eine unbekannte Komplikation, ein Kausalzusammenhang ist daher unklar.

Ein 4 Monate altes ehemaliges Frühgeborenes entwickelte 2 Tage nach Sechsfachimpfung Fieber und Bauchschmerzen. Im Anschluss an eine Laparotomie 14 Tage nach der Impfung zeigte sie Krampfanfälle. Im weiteren Verlauf (also ca. 3–4 Wochen p.v.) werden eine Enzephalitis und Meningitis mit Hydrozephalus diagnostiziert. Eine virale Ursache wurde vermutet, ein Keimnachweis gelang jedoch nicht. Möglicherweise entwickelte sich koinzident zur Impfung eine Meningoenzephalitis. Wegen der protrahierten Diagnostik ist jedoch eine umfassende Bewertung nicht möglich.

In einem Fall wurde berichtet, dass „im gleichen Jahr“ einer Diphtherieimpfung bei einem Kind die Diagnose eines „Adie-Syndroms“ gestellt wurde. Das Adie-Syndrom besteht in einer Anomalie der Pupillenreaktion (Pupillotonie) kombiniert mit Reflexstörungen der unteren Gliedmaßen. Die Ätiologie ist noch ungeklärt. Daher ist der Zusammenhang zur Impfung wegen fehlender Informationen nicht zu beurteilen.

Ein 63-jähriger Mann erlitt einen Kleinhirninfrakt zufällig am Tag einer Grippeimpfung. Trotz Nachforderung waren keine weiteren Informationen, z. B. auch zur Anamnese, zu erhalten.

Schließlich wurden 4 Fälle gemeldet, in denen die Impfung bereits Jahrzehnte zurückliegt und die angeschuldigten Impfstoffe z. T. gar nicht mehr verimpft werden (Pockenimpfungen 1955 und 1969, DPT-, Polio-, BCG- und Masernimpfung 1970, orale Polioimpfung vor Jahrzehnten). Die Patienten leiden unter verschiedensten neurologischen und ophthalmologischen Störungen. In allen 4 Fällen konnte wegen des langen Zeitabstandes zwischen der Impfung und der

Meldung und dadurch bedingter Lücken in der Anamnese und der Diagnostik vom PEI keine Beurteilung vorgenommen werden.

Bei einem 6 Monate alten Mädchen wurde ein Monat nach der dritten Impfung mit einem Fünffachkombinationsimpfstoff (DTPa-IPV-Hib) plus HB-Impfstoff im Jahr 2000 eine Entwicklungsverzögerung mit Schielen festgestellt, die bis heute anhält. Ein kausaler Zusammenhang einer Entwicklungsverzögerung mit der Impfung ist spekulativ und nicht evidenzbasiert untermauert. Der Fall ist nicht zu bewerten, insbesondere weil Ergebnisse durchgeführter differenzialdiagnostischer Untersuchungen nicht mitgeteilt wurden.

Bei einer 30-jährigen Frau wurde nach der dritten HA-HB-Impfung ein Moschowitz-Syndrom (thrombotische Mikroangiopathie) festgestellt. Es handelt sich um eine pathologische Immunreaktion, die auch von Medikamenten ausgelöst werden kann. Inwieweit die Impfung eine Rolle gespielt haben könnte, lässt sich nicht feststellen.

Kausalzusammenhang unwahrscheinlich (36 Fälle). Bei einem 27-jährigen Mann traten am selben Tag nach einer HA-HB-Kombinationsimpfung (in den Arm) persistierende Parästhesien in den Beinen auf. Der Fall ist wegen des für immunologische Prozesse zu kurzen Zeitintervalls als unwahrscheinlich zu bewerten.

In einem weiteren Fall erlitt ein 41-jähriger Mann 15 Tage nach HB-Impfung einen Hörsturz auf der linken Seite, nachdem er vor der Impfung bereits 3 Hörstürze auf der rechten Seite hatte. Auch hier ist ein Zusammenhang zur Impfung eher unwahrscheinlich.

Bei 2 Säuglingen wurde jeweils einige Monate nach Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff ein Westsyndrom (eine mit Krampfanfällen einhergehende Enzephalopathie bei Kleinkindern) diagnostiziert, nachdem wenige Tage nach Impfung die ersten Krampfanfälle beobachtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit einer Koinzidenz eines Krampfanfalls mit einer Schutzimpfung ist in den ersten beiden Lebensjahren besonders hoch, da dies das Lebensalter mit der höchsten spontanen

Krampfanfälligkeit darstellt [8]. Daher ist der Kausalzusammenhang mit „unwahrscheinlich“ zu bewerten.

In 2 Fällen wurde kurz nach Impfung die Diagnose einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis gestellt. Die Läsionen im MRT kurz nach Tetanus- bzw. Meningokokken-ACWY-Impfung sprechen dafür, dass die Erkrankungen schon zum Zeitpunkt der Impfungen bestanden.

In 10 Fällen handelte es sich um die Diagnose einer multiplen Sklerose (MS) im zeitlichen Zusammenhang zu Impfungen [Tetanusimpfung, Grippeimpfung (2-mal), HA-HB-Impfung (2-mal), Hepatitis-B-Impfung (3-mal), FSME-Impfung (2-mal)]. Es gibt derzeit keine Evidenz, dass Impfungen zu einer Erstmanifestation oder Schubauslösung einer MS führen können [10, 11, 12].

In einem Fall eines 3 Monate alten Kindes wurde die Diagnose eines Aicardi-Goutieres-Syndrom als Impfkomplication nach Sechsfachimpfung gemeldet. Da das Aicardi-Goutieres-Syndrom eine seltene rezessiv erbliche Erkrankung darstellt, ist ein Zusammenhang mit der Impfung auszuschließen.

Bei 3 Kindern wurde in unklarem Zeitabstand zur Impfung (Sechsfachimpfung, MMR-Impfung und HA-HB-Impfung) die Diagnose Autismus gestellt. Seit Jahren wird diskutiert, ob Autismus und andere neurodegenerative Entwicklungsstörungen durch Impfungen ausgelöst werden können. Dabei stehen vor allem das früher in Impfstoffen gebräuchliche Thiomersal sowie die Masernimpfung im Fokus [13]. Die neuesten wissenschaftlichen Studien sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen Thiomersal in Impfstoffen und Autismus bzw. anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Übersicht bei [14]). Auch konnte bislang kein Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus festgestellt werden [13].

In einem Fall wurde eine Frau bereits 1999 in der Schwangerschaft (18. SSW) einmalig mit einem Influenzaimpfstoff geimpft. Die Geburt verlief komplikationslos. Im Alter von 4 Monaten wurde bei dem Kind ein Hirnschaden (Lissenzephalie/Agyrie) mit mentaler Retardierung festgestellt. Ergebnisse einer neu-

rometabolischen oder chromosomalen Diagnostik liegen nicht vor. Der behandelnde Arzt hat eine primäre Mikrozephalie diagnostiziert, sodass auch eine placentare Hypoxie (Mutter war Raucherin) als Ursache denkbar ist. Ein Zusammenhang zu der Impfung in der Schwangerschaft wurde als unwahrscheinlich bewertet. Von dem meldenden Arzt wurde das im Impfstoff befindliche Konservierungsmittel Natriumtimmerfonat (eine dem Thiomersal ähnliche Ethylquecksilberverbindung) als ursächlich angeschuldigt. In dem Impfstoff befanden sich zu damaliger Zeit noch 5 µg Natriumtimmerfonat pro Dosis. Der von der EFSA (European Food Safety Authority) und dem US-NRC (National Research Council) angegebene Grenzwert für eine unbedenkliche Aufnahme von Methylquecksilber durch die Nahrung von 0,1 µg/kg KG/Tag wird durch die Aufnahme von 5 µg Natriumtimmerfonat sicher nicht erreicht. (Anm.: Die WHO geht sogar von einem höheren tolerablen Grenzwert von 0,5 µg/kg KG/Tag aus; vgl. [14].)

In 9 Fällen wurde die Neumanifestation eines Diabetes mellitus Typ I bei Kindern (zum Zeitpunkt der Diagnose 11 Monate bis 15 Jahre alt) in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung (2 Tage bis 12 Monate) mit unterschiedlichsten Impfstoffen (Sechsfach-, Td-, HB-, MMR-, IPV- sowie FSME-Impfung) gemeldet. Zum Teil bestand eine entsprechende Familienanamnese. Der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ I und Impfungen in der frühen Kindheit wurde im letzten Jahrzehnt immer wieder diskutiert und in einigen epidemiologischen Studien untersucht [15]. Diese ergaben bisher keinen Beleg dafür, dass Impfungen kausal mit der Entstehung von Diabetes assoziiert sind. Eine Übersicht aller epidemiologischen Studien ist bei [16] zu finden.

Bei einem 26-jährigen Zeitsoldat wurde einen Tag nach gleichzeitiger Impfung gegen Tollwut und Japan-Enzephalitis eine Rhabdomyolyse diagnostiziert, 6 Monate später dann ein Diabetes mellitus Typ I. Ein Kausalzusammenhang mit den Impfungen ist für die Rhabdomyolyse wegen des kurzen Zeitabstandes unwahrscheinlich, für die Entstehung des

Diabetes mellitus Typ I gibt es keinen erklärbaren Pathomechanismus (s. oben).

Bei einer 43-jährigen Frau trat 2 Tage nach Impfung mit einem FSME-Impfstoff ein Herpes Zoster in Erscheinung. Nach Angaben des Melders ist ein Restschaden verblieben. Ein Zusammenhang zu der Impfung kann nicht hergestellt werden.

Eine 62-jährige Frau litt eine Woche nach einer Grippeimpfung unter einer „postinfektösen idiopathischen Thrombopenie“ mit multiplen Hämatomen und Schleimhautblutungen. Aufgrund der Blutbildveränderungen wurde differenzialdiagnostisch eine beginnende CML (chronische myeloische Leukämie) vermutet.

Ein 10 Wochen altes Frühgeborenes (35. SSW) erlitt 8 Tage nach Impfung mit Sechsfach- und Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff einen ischämischen Infarkt mit Status epilepticus. Im MRT wurden eine Enzephalopathie von beiden Hemisphären sowie ein Hydrozephalus festgestellt. Daneben wurde ein Methylentetrahydrofolatreduktase-Mangel (Mutation im MTHFR-Gen) festgestellt, der ursächlich für die frühkindliche epileptische Enzephalopathie und die multiplen Hirninfarkte ist. Ein Zusammenhang mit der Impfung ist unwahrscheinlich.

Schließlich wurde noch ein Fall gemeldet, in dem die Impfung Jahrzehnte zurückliegt und der angeschuldigte Impfstoff gar nicht mehr empfohlen bzw. auf dem Markt ist (Pockenimpfstoff): Eine Frau wurde 1966 gegen Pocken geimpft und entwickelte im Laufe desselben Jahres eine Arthrose in der Schulter (Omarthrosis), Osteomyelitis und Rückenschmerzen, wofür die Impfung angeschuldigt wird. Der Kausalzusammenhang ist wegen fehlender Informationen nicht zu bewerten.

Außerdem wurden ein Bandscheibenvorfall und eine Ischiasneuralgie bei einer 66-jährigen Frau 5 Tage nach einer DT-Impfung gemeldet. Ein kausaler Zusammenhang zu der Impfung kann nicht gesehen werden.

Meldehäufigkeit verschiedener Impfstoffe

■ **Tabelle 2** zeigt die Häufigkeit der Nennung von verschiedenen Impfstoffen in allen Verdachtsfällen 2004 und 2005. Die Summe der Nennungen entspricht nicht der Gesamtzahl aller Verdachtsfälle aus dem jeweiligen Jahr (vgl. ■ **Abb. 1**), sondern liegt darüber, da in einem Fall mehrere Impfstoffe geimpft und angeschuldigt werden können. Die absolute Zahl der Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen zu einzelnen Impfstoffen ist im Zusammenhang mit der Häufigkeit der Impfungen zu sehen. So sind für die am häufigsten verabreichten Impfungen wie die Sechsfachimpfung zur Grundimmunisierung oder die Grippeimpfung auch die meisten Verdachtsfälle zu verzeichnen, während für seltenere Impfungen (z. B. Gelbfieber- oder Rötelnimpfstoff) deutlich weniger Meldungen vorliegen. Wie bereits einleitend ausgeführt, lassen Melderaten keine Schlussfolgerung auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu.

Für die Influenzaimpfung und für die Pneumokokken-Erwachsenen-Impfung (Pn(23v-PS)) ist ein Anstieg der Verdachtsfälle von 2004 auf 2005 zu erkennen (■ **Tabelle 2**): Die absolute Anzahl der Verdachtsfälle zu Influenzaimpfungen hat von 178 Verdachtsfällen 2004 auf 267 Fälle 2005 und damit um 50 % zugenommen. Der Anstieg beruht vornehmlich auf Fällen von Erwachsenen <60 Jahren. Berücksichtigt man die große Zahl verimpfter Dosen (vom PEI für Deutschland freigegebene Impfdosen von Influenzaimpfstoffen 2004 bzw. 2005: 21,8 bzw. 23,8 Mio.), ist dieser absolute Anstieg jedoch zu vernachlässigen.

Bei der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung (Pn(23v-PS)) ist eine Verdopplung der Verdachtsfälle von 54 (2004) auf 109 (2005) zu verzeichnen. Der Anstieg ist vor dem Hintergrund der in Verkehr gebrachten Dosen (möglicherweise) in der normalen Schwankungsbreite zu sehen. Allerdings fallen gehäuft schwerwiegende Lokal- und Allgemeinreaktionen insbesondere bei Wiederholungsimpfungen auf. Diese wurden als Signal angesehen. Die Abklärung dieses Signals erfolgt derzeit gemeinsam

Tabelle 2

Häufigkeit der Nennung von Impfstoffen in allen Verdachtsfällen 2004 und 2005

Impfstofftyp	Fälle 2004	Fälle 2005	Fälle 2004 + 2005
Sechsfach (DTPa-IPV-Hib-HB)	253	257	510
Influenza	178	267	445
MMR	92	144	236
HA-HB	124	109	233
FSME	112	112	224
Pn(23v-PS)	54	109	163
Td	64	52	116
HB	50	46	96
Fünffach (DTPa-IPV-Hib)	38	47	85
Pn(7v-Konj)	33	51	84
Td-IPV	27	53	80
VZV	24	47	71
T	18	40	58
HA	27	30	57
Gelbfieber	18	19	37
Tollwut	14	21	35
IPV	21	12	33
Td-Pa-IPV	18	11	29
DTPa	7	16	23
D	4	9	13
Ty	5	8	13
Td-Pa	5	6	11
MenACWY	4	6	10
Masern	1	6	7
Pa	3	4	7
DT	5	2	7
MenC	4	2	6
Röteln	0	5	5
Ty-HA	1	1	2
Hib	2	0	2
DTPa-HB	1	0	1
DTPa-Hib	1	0	1
DT-IPV	1	0	1
Andere ^a	8	4	12

^a Nicht vermarktete/zugelassene Impfstoffe mit zum Teil weit zurückliegenden Impfungen

mit den anderen EU-Behörden (s. Diskussion). Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sowie die Länderbehörden wurden informiert.

Spezielle Betrachtung: Varizellen

Seit Juli 2004 empfiehlt die STIKO die Varizellenimpfung für alle Kleinkinder im

Alter von 11 Monaten. Sie war bis dahin nur eine Indikationsimpfung für spezielle Risikogruppen. Die generelle Impfempfehlung für alle Kinder verfolgt das Ziel, die hohe Morbidität der Varizellen in Deutschland und damit auch die Rate der vielfältigen Varizellen-assoziierten Komplikationen zu reduzieren. Es wird erwartet, dass von einer hohen Durchimpfung

und dadurch erzielten Herdenimmunität auch Risikogruppen profitieren. Insgesamt wurden dem PEI im Jahr 2004 (2005) 24 (47) Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen gemeldet, in denen eine Varizellenimpfung alleine oder in Kombination (meist mit MMR) verabreicht wurde. **■ Tabelle 3** zeigt alle mindestens 2-mal nach Varizellenimpfung gemeldeten Ereignisse aus 2005. Es zeigt sich, dass ein großer Teil aller gemeldeten Ereignisse Lokalreaktionen sind. Des Weiteren dominieren Fieberreaktionen, in einigen Fällen in Verbindung mit einem Fieberkrampf. Bei den Fieberkrämpfen sind mehr nach VZV-Impfung alleine als in Kombination gemeldet.

Sehr häufig werden Virusinfektionen gemeldet, die koinzident auftreten und in die Meldung mit aufgenommen werden (Enteritiden, Rhinitiden etc.), die aber nicht durch die Impfung hervorgerufen sind. Mit diesen Infekten eindeutig assoziierte Symptome wie Diarrhö, Husten etc. wurden in die Rangliste nicht mit aufgenommen.

Neben den zu erwartenden leichten Hautreaktionen sind noch Koagulopathien, vor allem Thrombopenien, in nennenswerter Anzahl (n=6) gemeldet. Diese Nebenwirkung ist bekannt und in den Fachinformationen der Varizellenimpfstoffe aufgeführt. Anders als die meisten Impfungen wird für die Varizellenimpfung die subkutane (s.c.) Applikation empfohlen. Interessant sind daher die 4 Fälle, in denen versehentlich entgegen der Empfehlung nicht s.c. (wahrscheinlich i.m.) appliziert wurde („falsche Applikation“, s. **■ Tabelle 3**). Sie blieben ohne Nebenwirkung. In Zukunft wird an prominenterer Stelle als bisher auf der Schachtel und der Packungsbeilage/Fachinformation auf die subkutane Applikation hingewiesen.

Das PEI registrierte 2005 2 Verdachtsfälle von Herpes Zoster nach Varizellenimpfung (s. **■ Tabelle 3**). In beiden Fällen kann nicht entschieden werden, ob es sich um echten Impfvirus-Zoster oder um Reaktivierung einer vor der Impfung durchgemachten Wildvirusinfektion handelt. Das Auftreten eines Herpes Zoster bei Kindern nach einer Varizellenimpfung ist als sehr seltene Komplikation bekannt und ist in den entsprechenden

Tabelle 3

Häufigkeit der Nennung unerwünschter Ereignisse nach Varizellen-Impfungen 2005 (eingeschlossen sind alle Ereignisse, die mindestens 2-mal gemeldet wurden)

Unerwünschtes Ereignis	Alle Fälle mit VZV	VZV alleine	VZV plus andere Impfung
Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Erwärmung, Verhärtung, Schmerzen)	27	24	3
Fieber	16	8	8
Infektionen ^a (Enteritis, Rhinitis, Bronchitis)	12	6	6
Fieberkrampf	11	9	2
Unspezifische Hautausschläge	6	1	5
Koagulopathien (Thrombopenie, ITP, Petechien)	6	6	
Falsche Applikation	4	2	2
Urticaria	4	2	2
Henoch-Schönlein-Purpura	3	3	
Aphthöse Stomatitis	3	3	
Herpes zoster	2	1	1
Krampf (afebril)	2	1	1
Bewusstlosigkeit ^b	2	1	1
Erythema nodosum	2		2
Erythema multiforme	2	2	

^a Hierbei handelte es sich um koinzidente Infektionen; ^b kurzzeitige Bewusstlosigkeit im Rahmen eines Fieberkrampfes

Fachinformationen aufgeführt. Die beiden Fälle kurzfristiger Bewusstlosigkeit waren mit Fieberkrämpfen assoziiert.

Insgesamt zeigt das Profil, dass sämtliche in nennenswerter Anzahl gemeldeten Ereignisse, die nicht ursächlich auf andere Erkrankungen zurückgeführt werden konnten, blande verliefen und bereits in den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen aufgeführt sind.

Diskussion

Es ist ein geringer kontinuierlicher Anstieg der Gesamtzahl der gemeldeten Verdachtsfälle nach IfSG und AMG in den letzten 5 Jahren zu verzeichnen (s. [Abb. 1](#)). Dieser Anstieg wird relativiert vor dem Hintergrund der großen Zahl in Verkehr gebrachter Impfstoffdosen. Die für beide Jahre berechnete Gesamtmelderate von 3 Fällen pro 100.000 in Deutschland in Verkehr gebrachter Impfstoffdosen ist als gering anzusehen und weist darauf hin, dass Impfstoffe in der Regel gut verträglich sind. Aus der

berechneten Melderate lassen sich jedoch keine Inzidenzen ableiten. Sowohl der Zähler (die Anzahl der tatsächlichen Nebenwirkungen) als auch der Nenner (die tatsächliche Exposition, d. h. die verimpften Dosen) sind im Rahmen einer passiven Surveillance unbekannt. Es ist bekannt, dass ein Teil der Nebenwirkungen nicht gemeldet wird (sogenanntes underreporting). Offenbar werden schwerwiegende Nebenwirkungen häufiger gemeldet als nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen. Auch werden Nebenwirkungen nach neuen Arzneimitteln häufiger gemeldet als Nebenwirkungen bei bekannten Arzneimitteln [17].

Ganz besonders schwierig ist die Bewertung, ob ein unerwünschtes Ereignis mit einer Impfung im ursächlichen Zusammenhang steht. So können im Rahmen der Spontanerfassung keine Vergleichsdaten über das spontane Auftreten einer Erkrankung bei nicht geimpften Personen erhoben werden. Die absolute Zahl der Verdachtsfälle zu einzelnen Impfstofftypen (vgl. [Tabelle 2](#)) ist mit

Vorsicht zu interpretieren. So ist zu berücksichtigen, dass einige Impfstoffe häufiger und andere weniger häufig verimpft werden. Außerdem ist zu beachten, dass die Meldebereitschaft ganz wesentlich durch die öffentliche Aufmerksamkeit zu einzelnen Impfstoffen beeinflusst wird.

Im Beobachtungszeitraum wurden Berichte über zum Teil schwerwiegende Lokalreaktionen nach Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung vom PEI als Signal gewertet. Derzeit wird dieses Signal auf EU-Ebene bewertet und geprüft, ob Maßnahmen wie Änderung der Packungsbeilage einzuleiten sind. Eine Erklärung für dieses Signal könnte sein, dass – vor dem Hintergrund der seit 1998 bestehenden STIKO-Empfehlung – seit 2004 vermehrt auch Zweitimpfungen erfolgen (Empfehlung: Wiederholungsimpfung nach 6 Jahren). Allerdings ist diese Hypothese nicht auf robuste Daten zu stützen. Bei der überwiegenden Zahl der Meldungen zu Lokalreaktionen liegt keine Impfanamnese vor. Bei den Fällen, in denen eine Impfanamnese bekannt ist, handelt es sich bei ca. der Hälfte um Zweitimpfungen.

Der Anteil der Verdachtsfälle nach IfSG an der Gesamtzahl gemeldeter Verdachtsfälle zu Impfungen lag in den Jahren seit Einführung des IfSG relativ konstant bei ca. 30 %. Im Jahr 2005 ist er leicht angestiegen auf nun 37 %. Das bedeutet aber, dass weiterhin mehr als die Hälfte der Meldungen zu Impfnebenwirkungen nicht auf dem im IfSG vorgesehenen Weg an das PEI gelangen. Offenbar melden Ärzte bevorzugt an die pharmazeutische Industrie ([Abb. 2](#)). Unter den 517 im PEI eingegangenen Meldungen nach IfSG aus dem Jahr 2005 waren 291 von einem Gesundheitsamt gesendet, entsprechend dem im IfSG vorgesehenen Meldeweg. Das bedeutet, dass weitere 226 Meldungen nach IfSG von den Meldepflichtigen direkt an das PEI gesendet wurden. Entweder wurden diese Meldungen unter Umgehung der Gesundheitsämter an das PEI geschickt, oder die Gesundheitsämter haben nicht alle Meldungen weitergeleitet.

Etwa die Hälfte der gemeldeten unerwünschten Ereignisse in den Jahren 2004 und 2005 (wie auch in den Vorjahren 2001–2003) [1] heilte vollständig

wieder ab (vgl. [Tabelle 1](#)). Der Anteil der unerwünschten Ereignisse mit unbekanntem Ausgang ist im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu den Vorjahren etwas gesunken (22 und 25 % versus 29,1 % in den Jahren 2001–2003) [1], dafür war der Anteil der noch nicht wiederhergestellten unerwünschten Ereignisse höher (24 und 22 % versus 14,8 %) [1]. Leider ist es oftmals nicht möglich, trotz mehrfacher Nachfrage seitens der Behörde, weitere Informationen zu erhalten.

Bei keinem der Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang bei Kindern wurde vom PEI der Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Tod als möglich, wahrscheinlich oder gesichert angesehen. Bei den gemeldeten unerwünschten Ereignissen mit tödlichem Ausgang dominierten SIDS und SUD bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Problematik des möglichen Zusammenhangs zwischen plötzlichen ungeklärten Todesfällen und Sechsfachimpfungen ist bereits ausführlich an anderer Stelle diskutiert worden [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es keine Evidenz, dass Impfstoffe für Kinder ursächlich für den plötzlichen Kindstod sind [4, 24]. Das Robert Koch-Institut (RKI) führt unter dem Namen „TOKEN-Studie“ seit Beginn des III. Quartals 2005 eine Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat durch. Diese Untersuchung soll bisher unbekannte Risikofaktoren für einen frühen Tod erkennen (z. B. bestimmte Lebensumstände, problematische Schwangerschafts- und Geburtsverläufe, Erkrankungen, medizinische bzw. medikamentöse Behandlungen einschließlich Impfungen). Ein Sechsfachimpfstoff ist inzwischen aus völlig anderen Gründen vom Markt genommen worden [22, 25].

Bei den Todesfällen der Erwachsenen 2004 und 2005 konnte in 12 von 14 Fällen kein Kausalzusammenhang zur Impfung hergestellt werden. In 2 Fällen konnte ein Beitrag der Impfung nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden. Ein Patient verstarb an den Folgen eines GBS nach Grippeimpfung. Das GBS ist eine äußerst seltene in den Fachinformationen beschriebene Komplikation von Grippeimpfstoffen [26]. Im zweiten Fall verstarb ein Patient an einer Enzephalitis

ungeklärter Ursache nach Td-IPV- und HA-HB-Kombinationsimpfung. Die Entstehung einer Enzephalitis wird als sehr seltene Komplikation in der Fachinformation des monovalenten HB-Impfstoffes aufgeführt.

Von 64 gemeldeten Verdachtsfällen mit bleibendem Schaden aus den beiden Jahren konnte in der Mehrzahl der Fälle kein Kausalzusammenhang zur Impfung hergestellt werden. In 9 Fällen wurde der Kausalzusammenhang zur Impfung als möglich eingeschätzt. Bei 6 von den 9 Fällen handelte es sich um geringfügige Schäden (lokale Narbenbildung). Bei den anderen Fällen handelt es sich um eine Fazialisparese nach HA-HB-Impfung, ein Fehlbildungssyndrom nach OPV-Impfung in der Schwangerschaft der Mutter sowie eine Glomerulonephritis nach Pneumokokkenimpfung.

Eine ausführliche Analyse des Nebenwirkungsprofils der Varizellenimpfung zeigt, dass die gemeldeten Ereignisse im Einklang mit der Fach- und Gebrauchsinformation sind. Auf der Basis der gemeldeten Verdachtsfälle scheint die Impfung insgesamt gut verträglich zu sein. Das Auftreten eines Herpes Zoster (HZ) bei Kindern nach einer Varizellenimpfung ist als sehr seltene Komplikation bekannt. Die Inzidenz nach Wildvirus-Infektion wird mit 100/100.000 Personen Jahre (PJ) angegeben mit erhöhter Inzidenz, wenn die VZV-Infektion im ersten Lebensjahr stattfand, und tritt in einem Intervall von 3–6 Jahren zwischen Infektion und Zoster auf (Übersicht bei [27]). Die Inzidenz ist bei geimpften, gesunden Kindern mit angeblichen 14/100.000 PJ deutlich geringer [28]. Ob es sich in diesen Fällen um reaktiviertes Impfvirus handelt, oder ob hier eine Senkung der Wildvirus-Zoster-Inzidenz durch die Impfung sichtbar wird, ist unklar. In vielen Fällen aber wurde gesichert, dass es sich um echten „Impfzoster“ handelte (genetisch nachgewiesenes Impfvirus in den Bläschen), d. h., es ist sicher, dass das Impfvirus ebenfalls persistiert und reaktiviert werden kann [28].

Eine publizierte mathematische Simulation für Kanada prognostiziert, dass die HZ-Inzidenz in den ersten 30 Jahren nach Einführung der Impfung ansteigen, aber nach ca. 40 Jahren deutlich absin-

ken würde [29]. Der Anstieg erklärt sich durch verringerte Wildviruszirkulation in der Bevölkerung, von der bisher angenommen wurde, dass sie ältere Menschen „boostert“ und damit den Zoster „in Schach hält“. In den USA wird die Varizellenimpfung seit 1995 breit eingesetzt. Die VZV-Inzidenz hat sich seitdem deutlich verringert, die HZ-Inzidenz ist jedoch konstant geblieben, der in der genannten Publikation [29] prognostizierte Anstieg blieb also bisher aus [30]. Aus den 2 Verdachtsfällen aus Deutschland 2005 lassen sich keine Erkenntnisse ableiten. Weitere Daten sind möglicherweise im Rahmen des „Masern- und Varizellen-Sentinel“, das das RKI 2005 gestartet hat [31], zu erwarten.

In den letzten Jahren ist in Deutschland (und nicht nur hier) eine zunehmende Aufmerksamkeit hinsichtlich potenzieller Risiken einer Impfung beobachtet worden. Publikationen im Internet und Merkblätter für Eltern weisen auf mögliche Gefahren des Impfens hin. Ein Aspekt ist sicherlich, dass die Mehrzahl der in früheren Zeiten häufigen und gefürchteten Infektionen in der Tat aus dem Blickfeld verschwunden sind, was u. a. auch als ein Erfolg der Impfungen zu werten ist, und reale oder angebliche Nebenwirkungen in den Fokus gelangen. Paradoxiertweise sind es gerade die Erfolge einer Schutzimpfung, die die Öffentlichkeit zunehmend die gesundheitlichen Folgen einer schweren Krankheit vergessen lassen und zu einer zunehmenden kritischen Bewertung von Impfungen führen. Eine nachlassende Akzeptanz von Impfungen und erniedrigte Impfraten können aber die Gefahr eines erneuten Anstiegs impfpräventabler Erkrankungen bergen. Zum Beispiel konnte für einige der in den letzten Jahren in Deutschland beobachteten Ausbrüche mit Masernerkrankungen gezeigt werden, dass mangelnde Akzeptanz durch impfskeptische Einstellungen zu niedrigeren Durchimpfungsraten und zum Auftreten von Erkrankungen führt [32, 33].

Nach der kritischen Bewertung der wissenschaftlichen Daten zu allen Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen, die dem PEI 2004 und 2005 spontan gemeldet wur-

den, wurden als einziges Signal vermehrte Lokalreaktionen nach der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung identifiziert. Die Auswertung der Meldungen aus den Jahren 2004 und 2005 weist nicht auf eine Änderung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der in Deutschland empfohlenen Impfungen hin.

Hinweis

Seit Mai 2007 steht unter <http://www.pei.de/db-verdachtsfaelle> eine öffentlich zugängliche Datenbank zur Verfügung, die über Verdachtsfälle auf Impfkomplicationen (§ 11 Infektionsschutzgesetz) sowie über Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen (§ 63 Arzneimittelgesetz) nach Impfung informiert. In der Datenbank können alle seit 2001 gemeldeten Verdachtsfälle auf Impfkomplicationen und Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Impfungen recherchiert werden. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass nicht ursächliche Nebenwirkungen aufgeführt sind, sondern Verdachtsfälle, die jeweils einzeln bewertet werden müssen. Die Datenbank wird in halbjährigen Abständen aktualisiert werden.

Abkürzungen

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL: Akute lymphoische Leukämie
AMG: Arzneimittelgesetz
AMK: Arzneimittelkommission der Apotheker
BCG: Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff (Tuberkulose)
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CML: Chronische myeloische Leukämie
D: Diphtherieimpfstoff (Dosis z. Grundimmunisierung)
d: Diphtherieimpfstoff (Booster-Dosis)
FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis
GBS: Guillain-Barré-Syndrom
HA: Hepatitis-A-Impfstoff
HA-HB: Hepatitis-A-/Hepatitis-B-Kombinationsimpfstoff
HB: Hepatitis-B-Impfstoff
Hib: Haemophilus-influenza-TypB-Impfstoff
HZ: Herpes Zoster

IfSG: Infektionsschutzgesetz
i.m.: intramuskulär
IPV: Inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff
KG: Körpergewicht
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
MenACWY: Meningokokken-ACWY-Impfstoff
MenC: Meningokokken-C-Impfstoff
MMR: Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff
MRT: Magnetresonanztomographie
MS: multiple Sklerose
MTHFR: Methylenetetrahydrofolatreduktase
OPV: Orale Poliomyelitis-Impfstoff
Pa: Pertussis-Impfstoff (azellulär)
PEI: Paul-Ehrlich-Institut
Pn(23v-PS): Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (23-valent)
Pn(7v-Konj): Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (7-valent)
RKI: Robert Koch-Institut
s.c.: subkutan
SIDS: Sudden Infant Death Syndrome (plötzlicher Kindstod)
SSW: Schwangerschaftswoche
STIKO: Ständige Impfkommission (am Robert Koch-Institut)
SUD: Sudden Unexplained Death (plötzlicher unerwarteter Tod)
T: Tetanusimpfstoff
Ty: Typhusimpfstoff
Ty-HA: Typhus-Hepatitis-A-Kombinationsimpfstoff
UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VZV: Varizella-Zoster-Virus
WHO: World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Korrespondierende Autorin

Dr. Karin Weißer

Paul-Ehrlich-Institut, 63225 Langen, BRD
E-Mail: weika@pei.de

Literatur

1. Keller-Stanislawski B, et al. (2004) Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47: 1151–1164. Veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.pei.de/DE/infos/patienten/publikat-pat/functions/impf-node.html>
2. Definitionen zu Nebenwirkungen – Pharmakovigilanz, veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/nw-pharm/nw-pharm-node.html>
3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63 b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Bundesanzeiger Nr. 97 vom 28. Mai 2005, S. 8029
4. Institute of Medicine: Immunization Safety Review (2003) Vaccines and Sudden Unexpected Death in Infancy. The National Academies Press
5. Naleway, et al. (2006) Delivering influenza vaccine to pregnant women. Epidemiol Rev 28:47–53
6. Smith NM, et al. (2006) Prevention and Control of Influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>
7. Institute of Medicine (1994) Adverse events associated with childhood vaccines – Evidence bearing on causality. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston Jr. RB (eds). The National Academies Press
8. Quast U (1999) Impfkomplicationen. Hippokrates, Stuttgart
9. Harjulehto T, et al. (1989) Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. Lancet 1:771–772
10. Multiple Sklerose und Impfungen – Hepatitis-B-Impfung, veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/am-infos-ablage/sik/2004-10-27-ms-hbv-studien.html>
11. Hernan MA, et al. (2006) Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis. Neurology 67:212–215
12. Rutschmann, et al. (2002) Immunization and MS. A summary of published evidence and recommendations. Neurology 59:1837–1843
13. Institute of Medicine: Immunization Safety Review (2004) Vaccines and Autism. The National Academies Press
14. Weisser K, et al. (2004) Thiomersal und Impfungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47:1165–1174, veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.pei.de/DE/infos/patienten/publikat-pat/functions/impf-node.html>
15. Karvonen M, et al. (1999) Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. BMJ 318: 1169–1172
16. Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2001) Existiert ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes-mellitus bei Kindern und Jugendlichen? Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44:613–618, veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.pei.de/DE/infos/patienten/publikat-pat/functions/impf-node.html>
17. Hasford J, et al. (2002) Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 55:945–950
18. EMEA Statement zu Hexavac, veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/p45/588903en.pdf>

19. Keller-Stanislawski B, Löwer J (2003) Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit Sechsfach-Impfung. *Kinder Jugendarzt* 34:608–613
20. von Kries R, Toschke AM, Straßburger, K, et al (2005) Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Ped* 164(2):61–69
21. Zinka B, Penning R (2006) Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. *Vaccine* 24:5785–5786
22. Archiv Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln, veröffentlicht im Internet, URL: http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/archiv-sik/archiv-sik-node.html_nnn=true
23. Schmitt HJ (2005) A „signal“ requires urgent action. *Eur J Pediatr* 164:59–60
24. Vennemann MMT, et al. (2007) Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 25:336–340
25. Pressemitteilung: European Medicines Agency recommends suspension of Hexavac., veröffentlicht im Internet, URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29736905en.pdf>
26. Lasky T, et al. (1998) The Guillain-Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *NEJM* 339:1797–1801
27. Feder HM, Hoss DM (2004) Herpes Zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 451–460
28. Uebe B, et al. (2002) Herpes Zoster by reactivated vaccine varicella zoster virus in a healthy child. *Eur J Pediatr* 161:442–444
29. Brisson, et al. (2000) Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 125:651–669
30. Jumaan, et al. (2005) Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *J Infect Dis*. 191(12):2002–2007
31. Masern- und Varizellen-Sentinel, veröffentlicht im Internet, URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Masern/masern_inhalt.html
32. Robert Koch-Institut (2002) Zu den aktuellen Masern-Ausbrüchen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 12
33. Robert Koch-Institut (2005) Erkrankungen an Masern im Jahr 2004 und Ausbrüche in Hessen und Bayern in der ersten Hälfte des Jahres 2005. *Epidemiol Bull* 29

J. Ansorg, M. Diemer, A. Schleppers, J. Heberer, W. von Eiff (Hrsg.)
OP-Management

Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2006, 534 S., 159 Abb., 60 Tab. (ISBN 3-939069-10-8), 84,00 EUR

Nirgendwo im Krankenhaus sind die Quadratmeter teurer als im Operationssaal, nirgendwo wird mehr Umsatz generiert als im OP. Insofern stellt das fein abgestimmte OP-Programm, das pünktlich beginnt, minimale Wechselzeiten hat und möglichst in zeitlichem Rahmen des Dienstes endet, eine Grundvoraussetzung für das wirtschaftliche Prosperieren einer Klinik dar. Voraussetzung dazu ist ein effektives OP-Management. Dieses ist mehr als die tägliche Koordination der OP-Abläufe, sondern die Herausforderung, stets die reibungslose interdisziplinäre Zusammenarbeit der medizinischen Leistungserbringung zu optimieren.

Dem Thema OP-Management widmet sich ein gleichnamiges Buch, das von J. Ansorg, M. Diemer, A. Schleppers, J. Heberer, W. von Eiff in Kooperation mit dem Berufsverband der Deutschen Chirurgen und dem Berufsverband der Deutschen Anästhesisten in der Medizinisch Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft herausgegeben worden ist.

In diesem Werk werden in zahlreichen Beiträgen die betriebswirtschaftlichen, medizinisch-organisatorischen und rechtlichen Aspekte des OP-Managements aufgezeigt. Im Detail kümmern sich einzelne Beiträge um OP-Programmplanung und -steuerung sowie Materialmanagement und Bauplanung im OP-Bereich, die optimale Voraussetzung für Funktionsabläufe schaffen soll. Darüber hinaus wird auch auf eine besondere Versorgungsstruktur wie ambulantes Operieren und integrierte Versorgungssysteme eingegangen.

Das Werk zeigt die Tiefe der Diskussion über das OP-Management, die bereits erreicht wurde. Es führt ein in die Gedankenwelt von strategischen und operativen Prozessanalysen sowie in die Prozesskostenrechnung, über Kennzahlen der Leistungsmessung sowie über OP- und Anästhesie-minutenkosten. Es hilft sich gerade beim Letzten einzuklinken in einen Vergleich mit anderen Kliniken. Was ein wenig stört ist die Tatsache, dass die vielen aus der Industrie abgeleiteten Analysen nicht immer berücksichtigen, dass es bei der „Produktion“ im

OP um die Behandlung von Menschen geht. So wird auf Seite 347 unverblümt im Klinikjargon von „Punkt“ gesprochen, auch wenn dies wahrscheinlich nur aus Nachlässigkeit passiert. Auch findet sich das Wort Patientenzufriedenheit nicht im Sachwortregister. Mitarbeiterzufriedenheit im Übrigen auch nicht, wobei mit Mitarbeitermotivation ein Aspekt von Mitarbeiterzufriedenheit dann doch angesprochen wurde. Insbesondere zur Patientenzufriedenheit würde man sich noch vertiefte Betrachtungen wünschen.

Sieht man von alledem ab, ist das Werk eine umfassende Standortbeschreibung zum Thema OP-Management, das zu lesen ein „Muss“ für alle OP-Manager, Anästhesisten und Chirurgen darstellt. Insofern ist dem jungen Verlag, der Medizinisch Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft gelungen, bereits einen Klassiker auf den Weg zu bringen.

F.-J. Kretz (Stuttgart)