

Information zu Verdachtsfallberichten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Anwendung der in Deutschland zugelassenen Schweinegrippe (H1N1)-Impfstoffe

19. Januar 2010

Diese Internetseite gibt einen Überblick über Verdachtsfallberichte von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit den Schweinegrippe-Impfstoffen Pandemrix und Celvapan, die im Referat Arzneimittelsicherheit beim Paul-Ehrlich-Institut in Kalenderwoche 44 bis 53 (bis einschließlich Mittwoch 30.12.2009, 17:00 Uhr) in die Nebenwirkungsdatenbank eingegeben wurden. Die Fälle wurden von Ärzten, Apothekern, Gesundheitsämtern und den pharmazeutischen Unternehmen gemeldet. Eingeschlossen sind außerdem Meldungen aus der Bevölkerung, die nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten validiert wurden.

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei den Meldungen um Verdachtsfälle handelt, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten sind. Eine aufgeführte unerwünschte Reaktion bedeutet aber nicht notwendigerweise, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung besteht. Ein Berichtsfall (Verdachtsfall) kann auch mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit.

Das Paul-Ehrlich-Institut wertet die eingegangenen Meldungen nach Registrierung in einer Datenbank dahingehend aus, ob sich aufgrund der vorliegenden Datenlage die Nutzen-Risiko-Bewertung des Impfstoffs ändert und deswegen gegebenenfalls Maßnahmen, z.B. nach dem Arzneimittelgesetz, zu ergreifen sind. Die Informationen werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Das Paul-Ehrlich-Institut möchte entsprechend seinen Leitprinzipien durch größtmögliche Transparenz allen Interessierten die Möglichkeit geben, sich aktuell über die Datenlage zu informieren.

Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass Zahl, Art und Schweregrad der aufgeführten Fälle keinen Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit und das Spektrum von Nebenwirkungen erlauben. Die Meldungen bieten aber die Möglichkeit, etwaige Risikosignale zeitnah zu erkennen und gegebenenfalls darauf zu reagieren. Eine Online-Meldung von Verdachtsfällen ist über www.pei.de möglich.

Übersicht

Im genannten Zeitraum sind dem Paul-Ehrlich-Institut bei 1377 Personen Verdachtsfälle von unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix und fünf Verdachtsmeldungen nach Impfung mit Celvapan gemeldet worden. Die 1382 Meldungen umfassen insgesamt 3518 unerwünschte Ereignisse (1 Verdachtsfallmeldung kann mehrere Reaktionen beinhalten) bei Patienten im Alter zwischen 6 Monate und 94 Jahren (Mittelwert bei Erwachsenen 38,3 Jahre und bei Kindern 9,8 Jahre). 522 (37,8 %) Meldungen wurden als schwerwiegend vom Melder und/oder vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bewertet. Ein Survey des Robert Koch-Instituts ergab, dass bis einschließlich der Kalenderwoche 53 7,5% (95% Konfidenzintervall 5,6% - 9,9%) der Bevölkerung über 14 Jahren geimpft worden sind. Acht Bundesländer haben dem PEI bisher Angaben zu verimpften Dosen übermittelt (Sachsen-Anhalt, Hamburg, Hessen, Nordrhein-Westfalen, Saarland bis 52. KW, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Bremen bis KW 1, 2010). Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung wären demnach ca. 4,6 Millionen Dosen verimpft worden. Da für Kinder vor dem 10. Geburtstag zunächst zwei, später eine halbe Erwachsendosis (0,25 ml) und für Personen, die älter als 65 Jah-



re alt sind, zunächst zwei, dann eine Dosis empfohlen wurde, lässt sich derzeit ohne zusätzliche Information aus der Angabe der verimpften Dosen nicht auf die Anzahl der geimpften Personen schließen. Ferner hat ein Land lediglich die Mindestzahl der verimpften Dosen übermitteln können. Viele Länder werden erst mit Vorliegen der Daten der kassenärztlichen Vereinigung robuste Daten über die verimpften Dosen vorweisen können.

Am häufigsten wurden Fieber (302), Schmerz in einer Extremität bzw. an der Impfstelle (283), Kopfschmerz (282), Schüttelfrost (143), Übelkeit (141), Ermüdung (108), Schwindelgefühl (112), Kreislaufkollaps und Synkope (103) Arthralgie (81) und Paraesthesie (73) berichtet. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und Allgemeinreaktionen sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Vergleicht man den prozentualen Anteil einzelner Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen nach Pandemrix im Vergleich zu dem prozentualen Anteil der gleichen Reaktionen nach saisonalen Grippeimpfstoffen (seit 1.1.2001), so ergibt sich eine ähnliche prozentuale Häufigkeit bestimmter Reaktionen an der Gesamtzahl der Reaktionen. Zum Beispiel wurde Arthralgie in 1,8 % der nach Pandemrix gemeldeten Reaktionen berichtet und in 1,8 % der seit 2001 gemeldeten Reaktionen nach saisonalen Grippeimpfstoffen. Paraesthesie wurde vergleichsweise gleich häufig (1,6 % der gemeldeten Reaktionen) nach Pandemrix und saisonalen Grippeimpfstoffen berichtet. Dagegen wurden Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Schwindelgefühl etc und Lokalreaktionen prozentual häufiger nach Pandemrix berichtet. 6,3 % der gemeldeten Reaktionen nach Pandemrix sind Kopfschmerzen, während dies nur 2,5 % der gemeldeten Reaktionen nach saisonalen Grippeimpfstoffen sind. Schmerzen an der Injektionsstelle machen 6,4 % der Reaktionen nach Pandemrix aus und 0,5 % der Reaktionen nach saisonalen Impfstoffen. Dies ist erwartet, da schon in klinischen Studien gezeigt wurde, dass Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Pandemrix häufiger vorkommen als nach nicht-adjuvantiertem Grippeimpfstoff. Dieser Vergleich der relativen Häufigkeit der gemeldeten Reaktionen zu Pandemrix und saisonalen Grippeimpfstoffen wird in übersichtlicher Form auf der im Internet verfügbaren Datenbank einsehbar.

561 (40,6 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wieder hergestellt und bei 20 (1,4 %) Patienten hatte sich der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung bereits gebessert. 398 (28,8 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wieder hergestellt. Bei 355 (25,7 %) Patienten wurde der Ausgang der unerwünschten Ereignisse als unbekannt gemeldet. In keinem Fall wurde über einen bleibenden Schaden berichtet. Da in vielen Fällen noch weitere Informationen angefordert sind, geht das PEI davon aus, dass der Anteil der Meldungen mit unbekanntem Ausgang der unerwünschten Ereignisse noch zurückgehen wird.

Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang nach H1N1-Impfung

Dem PEI sind kumulativ vom 26.10.2009 bis zum 30.12.2009 insgesamt 48 Todesfälle bei Patienten im Alter von 17 Monaten bis 93 Jahre im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix gemeldet worden, bei einem mittleren Alter von 58,7 Jahren. Im Mittel verstarben die Patienten (33 Männer und 15 Frauen) sieben Tage nach Impfung (Intervall zwischen wenigen Stunden und 35 Tagen). Zu einem Fall gibt es keine Angaben zu Alter, Impfdatum, Todesdatum und Todesumstände.

In einem Fall verstarb ein Patient sekundär an einer Lungenembolie. Der Patient entwickelte fünf Tage nach Impfung erste Symptome eines GBS, das sich zunächst unter der eingeleiteten Therapie besserte. Die Meldung ist bereits ausführlich im Bericht vom 15.12.09 dargestellt worden.

Meldungen über Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix, in denen eine andere Todesursache festgestellt wurde (insgesamt n=24).

Bei 13 Patienten im Alter von 45 bis 92 Jahren (Mittelwert 56,9 Jahre) wurde auf der Grundlage des klinischen Verlaufs, einer Obduktion bzw. auf dem Totenschein eine andere Todesursache festgestellt, z.B. Herzinfarkt (5), Lungenembolie (2), Lungenentzündung (4), plötzlicher Herztod/Herzversagen bei schwerer Vorerkrankung (8), akutes Linksherzversagen bei sogenanntem Mitralklappensyndrom (1), Ruptur eines Aortenaneurysma (1), akuter Asthmaanfall (1) sowie ein entgleister Diabetes mellitus (1). In einem Fall wurde auf Grund des EKG-Befundes unmittelbar vor dem Tod ein Herzinfarkt diagnostiziert, der von den behandelnden Ärzten als todesursächlich angesehen wurde. Die Patienten verstarben im Mittel sieben Tage nach Impfung (Minimum wenige Stunden, Maximum 15 Tage).

Ungeklärte Todesfälle in zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix (1)

Insgesamt wurde dem PEI bis zum 26.11.2009 ein ungeklärter Todesfall berichtet. Der Fall wurde bereits im Bericht vom 23.11.2009 beschrieben.

Meldungen mit unzureichender Information (insgesamt 10).

- Bei zehn Patienten (neun Männer, eine Frau) im mittleren Alter von 62 Jahren, die im Mittel 7,5 Tage nach Impfung verstorben sind, ist wegen unzureichender Information bzw. nicht durchgeführter Obduktion die Todesursache letztendlich nicht geklärt. Bei acht Patienten bestanden gravierende Vorerkrankungen:
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung Grad 4 mit Cor pulmonale und respiratorischer Globalinsuffizienz
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Koronare Herzerkrankung mit anamnestisch bekanntem Herzinfarkt, Karotisstenose, Diabetes mellitus und eine Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus Typ 1 mit diabetischer Nephropathie, Bluthochdruck, Multiple Sklerose und anamnestisch bekannter Schlaganfall sowie Alkoholabusus.
- Koronare Herzerkrankung mit Z.n. Bypassoperation, Diabetes mellitus, Bluthochdruck sowie Alkoholabusus.
- Chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzinsuffizienz mit Z.n. Bypassoperation, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bluthochdruck und Raucher.
- Koronare Herzerkrankung, Arteriosklerose und Bluthochdruck.
- Chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und chronische Bronchitis.

In einem Fall ist nicht bekannt, ob eine Obduktion durchgeführt wurde. In acht Fällen wurde auf eine Obduktion verzichtet, offenbar weil der Tod im Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen wurde.

Ein Todesfall nach Pandemrix Impfung wurde über Dritte gemeldet, die lediglich von dem Fall gehört haben. Die Meldung erfüllt nicht die Minimalkriterien einer Nebenwirkungsmeldung.

Meldungen, bei denen noch weitere Informationen erwartet werden (13)

Bei 13 Meldungen über ein tödliches Ereignis in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit der Pandemrix Impfung werden noch weitere Daten, z.B. ein Obduktionsbericht, erwartet, einschließlich des bereits oben erwähnten Todesfalles im Rahmen der GBS Erkrankung nach Impfung. Mittlerer Abstand zwischen Impfung und Tod sechs Tage, Minimum ein Tag, Maximum 35 Tage. Drei der 13 Meldungen betrafen Kinder im Alter von 17 Jahren, 22 und 17 Monaten, die alle an einer schweren angeborenen Herzfehlbildung litten und zwischen zwei bzw. 10 Tage nach der Impfung verstarben.

Im Vergleich zum Bericht vom 28.12.2009 ergibt sich keine geänderte Risikobewertung.

Bei der Bewertung der Fallberichte ist zu berücksichtigen, dass gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission bevorzugt Patienten mit chronischen Erkrankungen geimpft werden sollten. Unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang, die zeitlich zufällig, aber nicht ursächlich mit der Impfung zusammenhängen, sind daher nicht unerwartet.

Das PEI recherchiert Informationen zu Todesfällen nach pandemischen Impfstoffen ganz besonders gründlich. Bei mehreren Fällen wurde eine Autopsie von den zuständigen Stellen veranlasst. Es wird darauf hingewiesen, dass eine Obduktion und insbesondere die Ergebnisse spezieller feingeweblicher Untersuchungen länger dauern können, so dass das PEI für diese Fälle über einen gewissen Zeitraum keine abschließenden Ergebnisse berichten kann.

Meldungen über allergische Reaktionen und anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen

Insgesamt sind bis Ende 2009 dem PEI 134 Fälle mit dem Verdacht auf eine allergische Reaktion nach H1N1-Impfung gemeldet worden. Nach Auswertung der Meldungen, zusätzlicher Informationen und den Antworten auf den ausgesendeten Fragebögen wurden diese Fälle bewertet und kategorisiert.

Die Meldungen wurden beurteilt nach:

- dem Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen [1],
- der Falldefinition der Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group [2] und
- der Leitlinie zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen [3].

39 (neun männl., 30 weibl.) der 134 Verdachtsfälle entsprechen einer anaphylaktischen oder allergieähnlichen (anaphylaktoiden) Reaktion und werden als Typ-1-Allergie geführt. Die maximal mögliche Zeitspanne zwischen Impfung und einer Sofortreaktion wurde auf 24 Stunden festgelegt. Die Sofortreaktionen lassen sich nicht weiter differenzieren und einem immunen oder nicht-immunen Mechanismus zuordnen. Es ist daher wichtig zu betonen, dass die Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion auf eine Impfung keine absolute Kontraindikation für eine Wiederimpfung darstellen muss, wenn eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf einen Impfstoffbestandteil diagnostisch ausgeschlossen werden kann.

Bei acht der 39 Personen mit Sofortreaktionen wurde eine vorbestehende Allergie mitgeteilt, genannt wurden arznei- oder kontrastmittelbedingte Allergien, Asthma bronchiale, Neurodermitis, Nickel-Allergie, Pollinose. In keinem Fall wurde eine Hühnereiweißallergie mitgeteilt.

55 Verdachtsfälle gehören im weitesten Sinn der Kategorie Hypersensitivität an und lassen sich aufgrund des Zeitverlaufs (Zeitspanne größer als 24 Stunden nach Impfung, ungenaue oder feh-

lende Daten zum Impfzeitpunkt und Reaktion) und der dargestellten Symptomatik von den Sofortreaktionen abgrenzen.

16 Meldungen hatten eine andere Ursache für die mitgeteilte Reaktion, ursächlich waren Synkopen, emotionale Reaktionen oder Arzneimittelnebenwirkungen anderer Art (z.B. nach ACE-Hemmern).

24 Verdachtsfälle sind derzeit nicht zu beurteilen, da die Informationen lückenhaft geblieben sind.

Die 39 Sofortreaktionen wurden nach der Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Messmer) eingeteilt und die diagnostische Sicherheit gemäß der Brighton-Klassifikation bewertet. 14 entsprachen dem Schweregrad 1 (darunter eine Meldung zu Celvapan, alle übrigen zu Pandemrix), acht dem Grad 2 und 17 dem Grad 3. Schweregrad 4 (Kreislaufstillstand) wurde nicht beobachtet.

Die Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group hat zur Falldefinitionen der Anaphylaxie 4 Stufen der diagnostischen Sicherheit vorgeschlagen. Das höchste Niveau der Übereinstimmung mit der Ausprägung der Symptome findet sich im Level 1, absteigend bis zum Level 4 mit der schwächsten diagnostischen Sicherheit (wenn lediglich die Diagnose, aber keine Symptome mitgeteilt werden).

Nach der Brighton-Klassifikation erreichten vier der acht Sofortreaktionen mit Schweregrad 2 den Level 1 (n=3) oder Level 2 (n=1); Von 17 Sofortreaktionen mit Schweregrad 3 erfüllten sechs den Level 1, eine den Level 2 und fünf den Level 4. Die Hautreaktionen des Schweregrades 1 und vier bzw. fünf Fälle der Schweregrade 2 bzw. 3 konnten keinem Level nach Brighton zugeordnet werden.

Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen ist 5:9 im Schweregrad 1, 1:7 im Grad 2 und 3:14 im Grad 3. Kinder und Jugendliche bis zum 14 Lebensjahr fanden sich in den Gruppen mit Schweregrad 1 (n=4, im Alter von 3, 5, 8 und 14 Jahren) und 2 (n=3, 9, 12 und 13 Jahre alt). Das Durchschnittsalter der Erwachsenen betrug 38,4 Jahre (Schweregrad 1), 35,4 J. (Schweregrad 2) und 27,7 Jahre (Schweregrad 3).

Die Zeitspanne zwischen Impfung und der registrierten Sofortreaktion zeigt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Impfung eine große Variabilität. Beim Schweregrad 1 traten vier Reaktionen innerhalb von 20 Minuten auf und sechs nach wenigen Stunden (vier mit engem, aber unklarem Zeitverlauf); beim Schweregrad 2 fiel eine Reaktion sofort auf, fünf innerhalb von einer halben bis 20 Minuten (ein unklarer Zeitverlauf); beim Schweregrad 3 traten vier Reaktionen sofort auf, elf bis max. 20 Minuten nach Impfung (zwei Zeitverläufe sind unklar).

Die Melderate der Gesamtzahl der anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich der Sofortreaktionen mit ausschließlicher Haut- und Schleimhautbeteiligung) beträgt ca. 1: 100 000 Dosen. Es ist derzeit nicht möglich, zu beurteilen, ob es sich um IgE-vermittelte immune oder nicht-immune Reaktionen handelt.

Neurologische Reaktionen:

Kumulativ wurden 173 Fälle mit verschiedenen neurologischen Reaktionen berichtet (einschließlich der 134 Meldungen, die bereits in unseren vorherigen Berichten zu den Kalenderwochen 44-50 dargestellt worden sind).

Allgemeiner Schwindel/ Schwindelgefühl sowie Kopfschmerzen wurden als Reaktion häufig gemeldet (siehe Übersicht). Verdachtsmeldungen, in denen allgemeiner Schwindel/ Schwindelgefühl oder Kopfschmerzen ohne jeweils weitere neurologische Reaktionen gemeldet wurden, sind in der Zahl der 173 Fälle, die in diesem Abschnitt aufgeführt werden, nicht enthalten.

Neurologische Erkrankungen

Meldungen über den Verdacht eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS):

Meldungen eines GBS, die der Falldefinition der Brighton Collaboration entsprechen (n=7):

Es handelt sich um zwei Frauen und 5 Männer im Alter von 24 Jahren bis 79 Jahren (Mittelwert 56 Jahre).

- Ein Mann entwickelte ab 5. Tag nach der Impfung mit Pandemrix ein Guillain-Barré-Syndrom (Level 1 der Falldefinition eines GBS der Brighton Collaboration (BC) [4]). Ein Monat nach Beginn des GBS, als die neurologische Symptomatik unter entsprechender Therapie bereits rückläufig war, verstarb der Patient plötzlich an einem akuten Rechtsherzversagen, welchem eine beidseitige Lungenembolie bei Beinvenenthrombose zugrunde liegt. Auf den Fall wurde bereits in unserem 5. Bericht ausführlich eingegangen.

In diesem Fall ist der zeitliche Abstand (fünf Tage) zwischen der Impfung mit Pandemrix und dem Beginn des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach dem Institute of Medicine (IOM) plausibel. In dem vorliegenden Fall fanden sich in der Anamnese keine Hinweise auf eine Infektionskrankheit, die in etwa 40 bis 70% aller Fälle einem GBS vorausgeht. Fälle eines GBS sind nach saisonaler Grippeimpfung beschrieben. Wegen des plausiblen zeitlichen Abstands zur Impfung und dem fehlenden Hinweis auf einen vorausgegangenen Infekt als mögliche Ursache ist der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und Auftreten des GBS in diesem Fall nach den Kriterien der WHO als möglich zu bewerten. Es ist davon auszugehen, dass die Beinvenenthrombose mit nachfolgender Lungenembolie durch die (teilweise) Immobilisierung des Patienten verursacht ist.

- In einem Fall trat das Guillain-Barré-Syndrom ab 8tem Tag nach der Impfung auf. Nach den bisher vorliegenden Informationen entspricht die Beschreibung dem Level 2 der BC Falldefinition [4]. Weitere Informationen zu diesem Fall stehen noch aus. Der Fall wurde bereits in einem Vorbericht ausführlich beschrieben.
- Ein Mann, der ab 13. oder 14. Tag nach der Impfung Symptome eines Guillain-Barré-Syndroms. Insgesamt entspricht die Beschreibung dem Level 2 der BC Falldefinition [4].
- In einem Fall trat das Guillain-Barré-Syndrom (u.a. mit Tetraparese und ausgefallenen Muskeleigenreflexen) zwölf Tage nach der zweiten Pandemrix-Impfung bzw. 41 Tage nach saisonaler Grippeimpfung auf. Der Liquorbefund war typisch für ein GBS, die Neurographie war vereinbar mit einem GBS. Insgesamt entspricht die Beschreibung dem Level 1 der BC Falldefinition [4]. Unter entsprechender Therapie kam es zuletzt zu einer Besserung der Lähmungen. In der Anamnese fand sich kein Hinweis auf eine vorausgegangene Infektionskrankheit.
- Eine Frau entwickelte ab 13. Tag nach der Impfung das klinische Bild eines Guillain-Barré-Syndroms. Der Liquorbefund war typisch für ein GBS, die Neurographie war ebenfalls passend. In der Anamnese fand sich kein Hinweis auf eine vorausgegangene Infektion. Unter entsprechender Therapie kam es zu einer Besserung der Lähmungen und kompletter Rückbildung der aufgetretenen Schluckstörung, so dass die Patientin von der neurologi-

schen Akutklinik in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden konnte. Während in diesem Fall von einem GBS auszugehen ist (entspricht Level 1 der BC Falldefinition [4]), ist die Ätiologie der bei dieser Patientin zusätzlich im Schädel-MRT festgestellten asymptomatischen, kortexnahen Marklagerläsionen momentan unklar.

- Ein Mann entwickelte zehn Tage nach der Impfung das klinische Bild eines Guillain-Barré-Syndroms (u.a. mit Tetraparese und Sensibilitätsstörungen). Liquorbefund und Neurographie waren ebenfalls passend zu einem GBS. Auch unter entsprechender Therapie war die Symptomatik zunächst progredient. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Besserung der Paresen, so dass der Patient von der neurologischen Akutklinik in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden konnte. Die Beschreibung entspricht dem Level 1 der BC Falldefinition [4]. In der Anamnese fand sich kein Hinweis auf eine vorausgegangene Infektionskrankheit.
- Ein Mann, der am gleichen Tag mit Pandemrix und einem saisonalen Grippeimpfstoff geimpft wurde, entwickelten sich zwei Tage nach der Impfung erste neurologische Symptome. Die nun vorliegenden Informationen sprechen für ein Miller-Fisher-Syndrom (einer Sonderform des GBS) in Verbindung mit einer Hirnstammaffektion (Hirnstammenzephalitis); einzelne Unklarheiten hinsichtlich der exakten diagnostischen Einordnung bestehen anhand der momentan vorliegenden Informationen jedoch weiterhin. Der klinisch schwer betroffene Patient musste vorübergehend beatmet werden. Inzwischen befindet sich der Patient auf dem Weg der Besserung. Neun oder zehn Tage vor Beginn der neurologischen Symptomatik ein Atemwegsinfekt mit Pharyngitis und Stimmbandentzündung, im Bronchialsekret wurden bestimmte Bakterien (*Haemophilus*) nachgewiesen. Diese Atemwegsinfektion ist eine mögliche Ursache der neurologischen Symptomatik (in etwa 40 bis 70% aller Fälle geht dem GBS ein bis drei Wochen zuvor ein akuter Infekt voraus). Das Institute of Medicine (IOM) geht davon aus, dass das zeitlich plausible Intervall zwischen Impfungen und dem Auftreten eines GBS zwischen fünf Tagen und sechs Wochen beträgt. Ein GBS bzw. Miller-Fisher-Syndrom zwei Tage nach Impfung ist demnach vom zeitlichen Zusammenhang her nicht plausibel.

Meldungen über den Verdacht eines GBS, die nach den bisher vorliegenden Informationen nicht die Falldefinition eines GBS der Brighton Collaboration erfüllen (2):

- Bei einem Mann kam es ca. 14 Tage nach der Impfung zu einer rein sensiblen Symptomatik, die sich innerhalb von neun Tagen komplett zurückbildete. Lähmungen bestanden zu keinem Zeitpunkt. Die Muskeleigenreflexe waren unauffällig. Der Liquorbefund war vereinbar mit einem GBS (deutliche Eiweißerhöhung bei leicht erhöhter Zellzahl), die durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen waren ohne richtungsweisenden Befund. Von den behandelnden Ärzten wurde die Symptomatik als abortives, atypisches, rein sensibles Guillain-Barré-Syndrom beschrieben.
- Ein Jugendlicher entwickelte ab 22. oder 23. Tag nach der Impfung ein Guillain-Barré-Syndrom (u.a. mit Tetraparese). Der Liquorbefund ergab bei normaler Zellzahl auch einen unauffälligen Eiweißgehalt zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion (was ein GBS allerdings nicht ausschließt). Die Neurographie zeigte eine axonal betonte Schädigung und war mit der Diagnose eines GBS vereinbar. Im Verlauf ergab sich eine deutliche Tendenz zur Rückbildung der Symptomatik. Der Patient ist inzwischen aus der stationären neurologischen Behandlung entlassen. Insgesamt entspricht die Beschreibung nicht der BC Falldefinition [4], da abgesehen vom Achillessehnenreflex die Muskeleigenreflexe nicht abgeschwächt waren. Der Patient hatte am Tag des Beginns der neurologischen Symptomatik oder ein bis zwei Tage zuvor einen unspezifischen Infekt mit Fieber. Dieser Infekt kann je-

Das Auftreten eines GBS im (zufälligen) zeitlichen Zusammenhang zu einer Impfung kann nicht ohne Ausschluss anderer Ursachen der Impfung angelastet werden. Nach einem Survey des Robert Koch-Instituts sind bisher 7,5 % (95 % CI 5,6 % - 9,9 %) der Personen über 14 Jahre in Deutschland geimpft. Für Personen über 14 Jahre läge die berichtete Anzahl von GBS-Fällen im Bereich der rein zufällig innerhalb von sechs Wochen nach Impfung zu erwartenden GBS-Fälle (bei einer angenommenen Inzidenz des GBS von 1,75 auf 100 000 Personen/Jahr) [5]. Unter Berücksichtigung dieser Annahmen ergäbe sich ein Erwartungswert von elf GBS-Fällen (acht Fällen bzw. 14 Fällen) bei einer Durchimpfungsrate von 7,5 % (5,6 % bzw. 9,9 %). Allerdings ist diese grobe Kalkulation nur mit Vorsicht zu interpretieren, da insbesondere die Exposition (Durchimpfungsrate) derzeit nur sehr ungenau bestimmt werden kann. Das PEI führt eine epidemiologische Studie durch, um die mögliche Beziehung zwischen GBS und Impfung valide zu untersuchen (www.pei.de/gbs-studie). Eine erste Zwischenauswertung wird in Kürze durchgeführt.

Meldungen über den Verdacht eines GBS, der nicht bestätigt wurde (5):

- In fünf Fällen wurde initial die Verdachtsdiagnose eines GBS gemeldet. Der weitere klinische Verlauf bzw. die Diagnostik ergaben jedoch, dass es sich jeweils nicht um ein GBS handelte.

Meldung über den Verdacht einer Neuritis (23):

Es wurden insgesamt 23 Fälle einer Neuritis gemeldet (einschließlich der Fälle, die bereits in den vorherigen Berichten aufgeführt wurden). Es handelte sich um 13 Frauen und neun Männer (in einem Fall wurde das Geschlecht nicht angegeben). Das Alter lag zwischen 18 und 74 Jahren (in zwei Fällen wurde das Alter nicht angegeben). Meldungen einer Fazialisparese werden separat im Abschnitt Paresen diskutiert. Es wurden Mononeuritiden im Bereich des Impfarmes, aber auch an der kontralateralen Seiten, Optikusneuritis, Neuritis des N. vestibularis sowie Polyneuritiden gemeldet.

Der zeitliche Abstand zwischen Neuritis und ersten Symptomen variierte zwischen wenigen Stunden und weniger als einen Monat nach der Impfung auf. In einem Fall wurde der Zeitabstand zwischen Impfung und Auftreten der Neuritis nicht angegeben.

Im Folgenden werden die Fälle, die noch nicht in den vorherigen Berichten dargestellt wurden, einzeln aufgeführt:

- In einem Fall wurde der Verdacht auf eine Neuritis sowie Sensibilitätsstörung und Schmerz gemeldet. Die Symptomatik begann jeweils zwei Tage nach Impfung. Eine stationäre Behandlung war nicht erforderlich. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt. Weitere Informationen liegen momentan nicht vor.
- In einem Fall trat zwei Tage nach der Impfung eine Polyneuritis mit Parästhesien an Händen und Füßen auf. Die Symptomatik war nicht progredient, jedoch zum Zeitpunkt der letzten Information noch andauernd. Die Diagnose wurde aufgrund einer körperlichen Untersuchung gestellt, Zusatzuntersuchungen waren bis zum Zeitpunkt der Meldung nicht durchgeführt worden. Es erfolgte eine ambulante Behandlung.

- In einem Fall wurden eine Polyneuropathie sowie Fieber/ Gliederschmerzen gemeldet. Die Beschwerden traten vier Tage nach der Impfung auf. Während die Polyneuropathie zum Zeitpunkt der Meldung noch andauerte, waren Fieber und Gliederschmerzen nach einem Tag wieder verschwunden. Weitere Informationen zu diesem Fall liegen momentan nicht vor.
- In einem Fall trat am Tag der Impfung eine anhaltende Neuritis des N. ulnaris auf und außerdem eine Arthritis des linken Ellenbogengelenks. Weitere Informationen liegen nicht vor.
- In einem Fall wurde der Verdacht auf eine passagere Polyneuritis/ Polyradikulitis gemeldet, die 9 Tage nach der Impfung auftrat. Die von der Patientin berichtete Symptomatik war eine vorübergehende Schwäche der Arme und Beine, eine Schwäche der Mundmuskulatur, eine Schluckstörung und eine undeutliche Sprache. Die Symptomatik dauerte etwa 1,5 Tage an, dann war die Patientin wiederhergestellt. Aufgrund von Symptomatik und zeitlichem Verlauf erscheint es anhand der bisher vorliegenden Informationen sehr zweifelhaft, dass tatsächlich eine Polyneuritis/ Polyradikulitis vorlag.
- In einer Meldung wurde über eine Neuritis des linken Arms berichtet, die fünf Tage nach der Impfung auftrat (die Impfung war in den linken Arm erfolgt) und zum Zeitpunkt der Meldung noch andauerte. Weiterhin wurde über Nervenschmerzen berichtet, die vier Tage nach Impfung auftraten. Außerdem entwickelte der Patient am Tag der Impfung Fieber, und Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Symptome dauerten 1 Woche an.
- Einmal wurde eine linksseitige Plexusneuritis gemeldet. Der Zeitabstand zwischen Impfung und Beginn der Symptomatik wurde nicht angegeben. Die Beschwerden dauerten etwa zwei Wochen an, zum Zeitpunkt der Meldung war die Symptomatik komplett zurückgebildet.

Der Zeitabstand zwischen Impfung und Auftreten der Neuritis erscheint in 13 der 23 Fälle sehr kurz (gleicher Tag bis zu 1,5 Tagen nach der Impfung). Der ursächliche Zusammenhang ist in diesen Fällen somit als fraglich zu beurteilen, da ein immunpathologisches Geschehen wenige Stunden (bzw. 1,5 Tage) nach einer Impfung nicht plausibel erscheint. Literaturangaben bezüglich des Zeitabstands zwischen Impfungen und Symptombeginn einer Armplexusneuritis variieren z.B. zwischen drei Tagen und 21 Tagen [6, 7, 9, 10, 11], in je einem Einzelfallbericht lag der Abstand bei ein1 Monat [8] bzw. bei 47 Tagen [12]).

Bei den meisten Fällen einer Neuritis liegen derzeit jedoch keine detaillierten Informationen vor, so dass von Seiten des PEI nicht beurteilt werden kann, ob die diagnostischen Kriterien für eine Neuritis erfüllt sind. In fünf dieser 23 Fälle erscheint aufgrund der vorliegenden Informationen eine andere Diagnose wahrscheinlicher.

Insgesamt wurden bisher fünf Fälle gemeldet, bei denen sowohl die Diagnose einer Neuritis aufgrund der Beschreibung nachvollziehbar ist (oder keine andere Diagnose aufgrund der vorliegenden Informationen wahrscheinlicher ist) als auch der zeitliche Abstand zwischen Impfung und dem unerwünschten Ereignis für ein immunologisches Geschehen als plausibel anzusehen ist.

In der Literatur sind Einzelfallberichte von Mononeuritis nach verschiedenen Impfstoffen beschrieben, ein ursächlicher Zusammenhang ist bei Influenza-Impfstoffen nicht belegt, im Einzelfall unter Umständen jedoch nicht auszuschließen [13].

Die Zahl der Meldungen an das PEI über den Verdacht einer Neuritis im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix ist gegenüber den Meldungen zu saisonalen Grippeimpfstoffen nicht erhöht. Zusammengefasst ergibt sich derzeit aus den Meldungen kein Signal.

Neuritis wird im Abschnitt Nebenwirkungen der Fachinformation von Pandemrix erwähnt.

Meldung über den Verdacht einer Neuralgie (6):

Es wurden insgesamt sechs Fälle einer Neuralgie berichtet. Es handelte sich um vier Frauen und zwei Männer im Alter zwischen 35 und 67 Jahren.

Bei einem dieser sechs Fälle wurde eine Neuralgie des zweiten Trigeminusastes gemeldet, in einem Fall wurde als Differentialdiagnose über eine Trigeminusneuralgie berichtet, in einem Fall wurde über eine beidseitige Ischialgie (bei intraglutealer Injektion) berichtet, in einem Fall über eine Neuralgie im Bereich des geimpften Armes und in zwei Fällen nur allgemein über eine Neuralgie.

Der Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen variierte zwischen einigen Stunden und zwölf Tagen.

Bei vier dieser sechs Fälle einer Neuralgie liegen dem PEI derzeit nur wenige Informationen vor.

Neuralgie wird im Abschnitt Nebenwirkungen der Fachinformation von Pandemrix erwähnt.

Meldung als Krampfanfall (24):

Insgesamt wurden 24 Fälle eines Krampfanfalls gemeldet (einschließlich der 23 Fälle, die bereits in den vorherigen Berichten dargestellt wurden). Betroffen waren drei Kleinkinder (6, 10 und 26 Monate alt), sechs Kinder im Alter von vier bis zehn Jahren, ein 16jähriger Jugendlicher sowie 14 Erwachsene (davon acht Männer und sechs Frauen) im Alter von 21 bis 93 Jahren. Bei elf der 24 Personen war eine Epilepsie bekannt. Bei den drei Kleinkindern, bei zwei der sechs Kinder sowie bei zwei der 14 Erwachsenen handelte es sich jeweils um einen Fieberkrampf. Die Kausalität wurde vom PEI mit möglich beurteilt. Bei den 17 Personen, bei denen jeweils nicht über Fieber berichtet wurde, lässt sich derzeit nicht beurteilen, ob es sich um einen zeitlich zufälligen oder ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung handelt.

Der Zeitabstand zwischen Impfung und Anfall variierte zwischen einer Minute nach Impfung und zwei Tage nach Impfung. In sechs Fällen war der Zeitabstand nicht genauer angegeben.

Fieberkrämpfe (n= 7, davon 3 Kleinkinder, 2 Kinder und 2 Erwachsene) wurden bei einer Person mit bekanntem Krampfleiden (n=1) und 6 Personen ohne bekanntes Krampfleiden gemeldet.

Krampfanfälle ohne Fieber (n=17, davon 12 Erwachsene und 5 Kinder bis 17 Jahre) wurden bei zehn Personen mit bekanntem Krampfleiden und bei sieben Personen mit unbekanntem Krampfleiden berichtet.

Zudem wurden zwei Fälle bei einem 9jährigen Mädchen und 31jährigen Mann berichtet, bei denen es sich wahrscheinlich um eine konvulsive Synkope nach Impfung handelte.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen nicht-febrilen Krampfanfällen und verschiedensten anderen Impfungen sind in der Literatur insbesondere für Diphtherie-Tetanus- Ganzzellpertussis-Impfstoff kontrovers diskutiert worden. Bisher ist eine Evidenz für ein erhöhtes Risiko für die heute verfügbaren Impfstoffe nicht belegt [14, 15].

Meldung als Myelitis (Entzündung des Rückenmarks) (4) oder als Enzephalomyelitis (1):

Insgesamt wurden vier Fälle einer Myelitis gemeldet (einschließlich der drei Fälle, die bereits im vorherigen Bericht dargestellt wurden) sowie ein Fall einer Enzephalomyelitis. Meldungen bezüglich einer Multiplen Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) werden nicht hier, sondern in einem eigenen Abschnitt aufgeführt.

Es handelte sich um vier Frauen im Alter von 20 bis 43 Jahren und einen 41-jährigen Mann. Die Symptomatik begann innerhalb von einem Tag bis 13 Tagen nach der Impfung; in einem Fall wurde der genaue Zeitabstand zur Impfung nicht angegeben.

Eine Myelitis kann verschiedene Ursachen haben, z.B. kann sie erreg器bedingt (u.a. durch Viren), parainfektios, im Rahmen von verschiedenen Autoimmunerkrankungen oder paraneoplastisch auftreten.

In zwei Fällen wurde der Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen (ein Tag) als zu kurz für ein immunologisches Geschehen angesehen. Der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung ist daher in diesen Fällen unwahrscheinlich. In zwei Fällen (siehe unten) kommt ein im relevanten Zeitraum verabreichtes Arzneimittel bzw. Impfstoff für die Reaktion auch in Betracht. In drei Fällen ist die Datenlage unzureichend bzw. wurden angekündigte weitere abklärende Untersuchungen bisher nicht mitgeteilt. Es bleibt daher ein Fall, bei dem die Diagnose nachvollziehbar, der Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen der Myelitis plausibel ist und andere Faktoren, die die Reaktion erklären könnten, nicht identifiziert werden konnten.

Im Folgenden werden die Fälle, die noch nicht in den vorherigen Berichten dargestellt wurden, aufgeführt:

- Eine Meldung bezieht sich auf eine Myelitis transversa acuta mit Hypästhesie der unteren Extremitäten bei disseminierter demyelinisierender Enzephalomyelitis. Der genaue Zeitabstand zwischen Impfung und Auftreten der Myelitis wurde nicht angegeben; Aus den bisher vorliegenden Informationen geht nicht klar hervor, seit wann die disseminierte demyelinisierende Enzephalomyelitis bekannt ist; außerdem wird diese auch nicht näher spezifiziert. Berichtet wurde außerdem, dass die Patientin ab vier Monate vor Beginn der Myelitis in zweiwöchigen Abständen mit dem monoklonalen TNF-alpha-Antikörper Humira behandelt wurde. Weiterhin wurde berichtet, dass sich die Symptome der Myelitis unter einer Steroidstoßtherapie besserten; die Patientin war zum Zeitpunkt der Meldung jedoch noch nicht wiederhergestellt. Weitere Informationen zu diesem Fall sind angefordert. Aufgrund der derzeit vorliegenden, vorläufigen Informationen kann in diesem Fall von Seiten des PEI nicht beurteilt werden, ob die diagnostischen Kriterien für eine Myelitis erfüllt sind. Laut Fachinformation wurde Humira in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik von demyelinisierenden Erkrankungen in Verbindung gebracht.
- Bei einer Patientin wurde über eine Enzephalomyelitis berichtet, die sieben Tage nach Pandemrix-Impfung und zehn Tage nach Impfung gegen saisonale Grippe auftrat. Zum Zeitpunkt der Meldung befand sie sich in intensivmedizinischer Behandlung in einer neurologischen Klinik. Das MRT von Schädel und HWS zeigte entzündliche Läsionen, die Liquoruntersuchung ergab eine Zellzahlerhöhung. Die diagnostische Abklärung war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeschlossen. Weitere Informationen sind angefordert.

Enzephalomyelitis wird im Abschnitt Nebenwirkungen der Fachinformation von Pandemrix erwähnt.

Meldung als Schub bzw. Zunahme neurologischer Beschwerden bei Multipler Sklerose (4):

- Die Meldungen bezogen sich auf vier Frauen im Alter zwischen 34 Jahren und 47 Jahren. Der Abstand zwischen Impfung und Schub der Erkrankung variierte zwischen zwei Tagen und 15 Tagen.

In zwei Studien wurde nach saisonaler Influenza-Impfung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schubs bei Multipler Sklerose gefunden [16, 17]. Trotzdem kann nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass im Einzelfall eine Impfung als unspezifischer Trigger einen Schub auslösen kann. Im Vergleich zu saisonalen Impfstoffen ergibt sich kein Signal für überproportional viele Meldungen nach Pandemrix.

Meldung als Schlaganfall/ Apoplex/ Hirninfarkt (4):

Es handelt sich um vier Männer, darunter auch zwei jüngere Männer. Die Ereignisse traten in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung auf (am Tag der Impfung, vier Tage, sechs Tage und neun Tage nach Impfung).

Schlaganfälle kommen unabhängig von Impfungen häufig vor (Häufigkeit des Schlaganfalls ca. 175-260 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr).

Bis zu 25% der ischämischen Schlaganfälle jüngerer Patienten (< 50 Jahre) sind durch Dissektionen der hirnversorgenden Halsarterien verursacht [18]. Die Inzidenz der Dissektion hirnversorgender Arterien beträgt etwa 2,6 bis 5 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Dissektionen können spontan oder traumatisch auftreten. Bei spontanen Dissektionen wird als wahrscheinlicher pathophysiologischer Entstehungsmechanismus eine spontane Blutung in der Gefäßwand angenommen. Sekundär kommt es dann zu einer Ruptur des Wandhämatoms, woran sich die Bildung eines falschen intramuralen Lumens anschließen kann. Es gibt Hinweise, dass der Beginn der Erkrankung durch einen entzündlichen Prozess getriggert werden kann. Gefäßwandschädigungen im Rahmen von Bindegewebserkrankungen (wie z.B. der sogenannten fibromuskulären Dysplasie oder von hereditären Bindegewebserkrankungen) prädisponieren zu Dissektionen.

Aus den Meldungen ergibt sich derzeit kein Signal.

Neurologische SymptomeMeldung mit Paresen (Lähmung) (22):

Es wurden insgesamt 22 Fälle im Alter von neun bis 76 Jahren mit Krankheitsbildern gemeldet, die mit Paresen einhergingen (einschließlich von 17 Fällen, die bereits in den vorherigen Berichten aufgeführt wurden). Fälle mit Lähmungen im Rahmen von Schlaganfall/ Apoplex/ Hirninfarkt sind nun im dortigen Abschnitt aufgeführt. Eine weitere Meldung, die auch eine Lähmung beinhaltete, ist im Abschnitt „Meldung als Neuralgie“ aufgeführt.

Es handelte sich um fünf Kinder (4, 9, 10, 11 bzw. 13 Jahre alt) und 17 Erwachsene (acht Frauen und neun Männer). In elf dieser 22 Fälle wurde eine (periphere) Fazialisparese bzw. Gesichtsparese gemeldet, die übrigen elf Fälle beziehen sich auf unterschiedliche Paresen/ Krankheitsbilder.

Die Fälle traten im Abstand zwischen wenigen Stunden und 23 Tagen nach Impfung auf. Es ist kein einheitliches zeitliches Muster zu erkennen.

Zusammenfassend handelt es sich bei zwölf dieser 22 Fälle um Berichte von Paresen bzw. Erkrankungen, die insgesamt unabhängig von Impfungen vergleichsweise häufig vorkommen (z.B. Häufigkeit der idiopathischen Fazialisparese ca. 7-32 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr). So ist die Zahl der gemeldeten Fälle einer Fazialisparese (11) niedriger als die rein zufällig nach Impfung zu erwartende Zahl

Zehn der 22 Fälle sind aufgrund der derzeit vorliegenden Informationen keinem bestimmten Krankheitsbild sicher zuzuordnen. Ein Signal ergibt sich aus den Meldungen derzeit nicht.

Meldung verschiedener Sensibilitätsstörungen (42):

Es wurden insgesamt 42 Fälle von Sensibilitätsstörungen bei vier Kindern/ Jugendlichen (im Alter von 8 bis 17 Jahren) und 38 Erwachsenen (davon 22 Frauen und 15 Männern im Alter von 20 bis 73 Jahren, 1x Geschlecht nicht angegeben) berichtet (einschließlich der 37 Fälle, die bereits in den vorherigen Berichten aufgeführt wurden). Es wurden folgende Sensibilitätsstörungen gemeldet: Parästhesie, Taubheitsgefühl, Hypästhesie, Hyperästhesie, Dysästhesie, vermindertes oder gestörtes Temperaturempfinden, Berührungsschmerzen/ Berührungsempfindlichkeit, stechende und brennende Missempfindungen.

In acht Fällen wurde der Zeitabstand zwischen Impfung und Beginn der Sensibilitätsstörung nicht angegeben, in den anderen Fällen variierte der Abstand zur Impfung (Impftag bis 13 Tage nach Impfung). Insgesamt handelt es sich um Symptombeschreibungen, die derzeit keiner einheitlichen Erkrankung zugeordnet werden können.

Parästhesien sind bekannte Nebenwirkungen von Pandemrix, die gelegentlich vorkommen können.

Einzelfallberichte bezüglich verschiedenster anderer neurologischer Symptome bzw. Erkrankungen (29):

Die Fälle verschiedenster anderer neurologischer Symptome bzw. Erkrankungen, die bereits in den vorherigen Berichten dargestellt sind, sind hier nicht nochmals dargestellt. Zusätzlich wurde bei 3 Frauen und einem Mann im Alter von 20-50 Jahren gemeldet:

- Wahnvorstellungen fünf Stunden nach Impfung , die sich nach drei Tagen komplett zurückbildeten.
- Konzentrationsschwierigkeiten, Merkschwäche, Gedächtnisstörung, Verwirrung des Gedankenlaufes und einem Empfinden, als würde sie „neben sich stehen“. Diese Symptome traten etwa ein bis zwei Stunden nach der Impfung auf und bildeten sich nach etwa zwei Stunden komplett zurück.
- Zwei Minuten nach der Impfung für die Dauer von fünf Minuten Ohrrauschen, Übelkeit und Zitterigkeit. 15 Minuten nach der Impfung kam es für die Dauer von einer Stunde zu einer massiven Sprachstörung/ Wortfindungsstörung. Zwei Tage nach der Impfung trat für drei Minuten eine Gesichtsfeldeinschränkung mit Tunnelblick auf. Die Symptome sind folgenlos abgeklungen.
- Zwei Stunden nach der Impfung eine Koordinationsstörung, Wortfindungsstörung und Konzentrationsstörung auf. Die Symptomatik dauerte ein bzw. zwei Tage an.

In unserem 4. Bericht ist in diesem Abschnitt eine Meldung einer Trigemini-Neuralgie links plus Hemidysästhesie links aufgeführt. Zu diesem Fall erhielt das PEI weitere Informationen, wonach es sich nicht um eine Trigemini-Neuralgie, sondern um eine vegetative Reflexstörung mit oberem linksseitigem Quadrantensyndrom auf dem Boden eines großen Hämatoms an der Impfstelle (linker Oberarm) handelte. Deswegen wird dieser Fall im Abschnitt Neuralgien nicht genannt.

Diese Einzelfallberichte stellen ein breites Spektrum neurologischer Symptome/ Erkrankungen ohne einheitliches Muster dar, die als isolierte Fälle nicht auf ein Signal hinweisen.

Kardiale Reaktionen

Dem PEI sind kumulativ vom 26.10.2009 bis zum 30.12.2009 insgesamt elf Fälle einer Myokarditis, Perimyokarditis oder Perikarditis bei Patienten im Alter von 17 bis 59 Jahre im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix gemeldet worden, bei einem mittleren Alter von 37,2 Jahre. Im Mittel erkrankten die Patienten (sieben Männer und vier Frauen) acht Tage nach Impfung (Intervall zwischen einem Tag und 29 Tagen).

In zwei Fällen konnte die Verdachtsdiagnose der (Peri-)Myokarditis in Untersuchungen im Verlauf nicht bestätigt werden. Bei sieben Meldungen einer Myo- bzw. Pericarditis im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix Impfung werden noch weitere Daten z.B. Krankenhausentlassungsberichte oder Befundberichte erwartet.

In zwei Fällen wurde die Diagnose einer (Peri-)Myokarditis nach Pandemrix Impfung gestellt.

- Ein Mann erlitt einen Tag nach der Pandemrix Impfung eine konvulsive Synkope wahrscheinlich im Rahmen einer Bradykardie oder temporären Asystolie. Im Krankenhaus kam es zu zwei weiteren Episoden mit Bradykardie ohne Bewußtseinsverlust. In der Echokardiographie zeigten sich anfangs eine leichtgradig reduzierte Pumpfunktion des linken Ventrikels, sowie eine diskrete septale Hypokinesie. Diese Veränderungen waren im Verlauf nicht mehr nachweisbar. Weitere Diagnostik (Herzenzyme, Infektionsdiagnostik, u.a.) war unauffällig. Der Patient konnte beschwerdefrei entlassen werden.
- Eine Frau klagte vier Tage nach der Pandemrix Impfung über thorakale Beschwerden. Nach einem Präkollaps erfolgte die stationäre Aufnahme. Dort zeigte sich neben dem bekannten AV-Block II° ST-Strecken Veränderungen und erhöhte Herzenzyme (Topinin dezent erhöht mit 0,45 ng/mL) sowie erhöhte Entzündungsparameter. Weitere Diagnostik wie Echokardiographie und Linksherzkatheter waren unauffällig. Die Patientin konnte in gebessertem Zustand und bei rückläufigen Laborparametern entlassen werden.

Häufigste Ursache der Perimyokarditis ist eine Virusinfektion (Coxsackie-Viren, Ebstein-Barr-Virus, Cytomegalie-Virus). Ohne Infektion kann eine Perimyokarditis im Rahmen von entzündlich-rheumatischen und immunologischen Erkrankungen, z.B. bei Kollagenosen auftreten. Darüber hinaus gibt es isolierte Autoimmun-Perimyokarditiden ohne zugrundeliegende andere Erkrankung.

In der Literatur gibt es Einzelfallbeschreibungen von (Peri-)Myokarditis nach Impfungen, besonders nach der inzwischen nicht mehr durchgeführten Pockenimpfung [19]. Vereinzelt wurden (Peri-)Myokarditiden auch nach inaktivierten Impfstoffen z.B. Influenza, Tetanus- Diphtherie- Polio Impfung oder Hepatitis B-Impfung beschrieben [20,21,22], ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang belegt ist. Es wurde diskutiert, ob gegebenenfalls eine Hypersensitivitätsreaktion (Immunkomplex-vermittelte Reaktion) die (Peri-) Myokarditis nach Impfungen auslösen könnte. Histologisch können eventuell im Myokard diffuse eosinophile interstitielle Infiltrate nachgewiesen werden. Grundsätzlich kann eine infektiöse Genese jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. In den beiden oben genannten Fällen wurde keine Myokardbiopsie durchgeführt. Sofern von einer Immun-

komplex-vermittelten Reaktion nach Impfung ausgegangen würde, wäre zumindest in einem Fall der zeitliche Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen (am Tag nach der Impfung) als zu kurz und daher nicht plausibel zu bewerten.

(Auto)immunreaktionen bzw. Auslösung eines Schubs einer Autoimmunreaktion

Insgesamt wurden 16 Verdachtsfälle von (Auto)immunreaktionen bzw. der Auslösung eines Schubs einer Autoimmunreaktion gemeldet, die nicht neurologische unerwünschte Ereignisse darstellen. Die Meldungen umfassten elf weibliche Impflinge im Alter von drei bis 71 Jahren und drei männliche Impflinge im Alter von 35, 57 und 83 Jahren. 13 der 16 Meldungen waren schwerwiegend.

Fälle mit Reaktivierung einer Autoimmunerkrankung (7)

Bei sieben weiblichen Impflingen sind aus der Vorgeschichte chronische Erkrankungen mit undulierendem Verlauf bekannt, die unter Autoimmunerkrankungen subsumiert werden. Dazu gehören:

- Der akute Schub einer Colitis ulcerosa bei einer Jugendlichen zwei Tage nach Impfung; aus der Vorgeschichte ist diese Darmerkrankung mit wechselnder chronischer Aktivität bekannt (ein bis zwei Schübe pro Jahr, letzter Schub im April 2009).
- Die Reaktivierung eines M. Bechterew (Spondylitis ankylosans, Tendonitis) ein Tag nach Impfung.
- Der akuter Schub einer Psoriasis, zwei Tage nach Impfung mit anhaltender Symptomatik.
- Der Schub einer rheumatoiden (Poly-) Arthritis bei drei Frauen im Alter von 38, 57 und 58 Jahren. Bei zwei Frauen traten die offenbar bekannten Symptome zwei bis drei Tage nach der Impfung auf, zu der 58-jährigen Frau liegen zum Verlauf oder den Grunderkrankungen keine weiteren Informationen vor (Meldung erfolgte durch Apotheker).

Entwicklung einer Autoimmunerkrankung (keine neurologische Erkrankung)

- Es wurden keine (Neu-) Entwicklungen einer Autoimmunerkrankung nach Impfung gemeldet.

Vaskulitis (6)

- Bei einem Kind traten petechiale und fleckförmige Hauteinblutungen, sowie Arthralgie und Bewegungsstörungen drei Tage nach der Impfung auf. Klinisch wurde bei bestehender Atemwegsinfektion am ehesten eine viral ausgelöste Erkrankung angenommen und das Kind nach kurzem Krankenhausaufenthalt mit rückläufiger Symptomatik entlassen. Der Zusammenhang mit der Impfung ist nicht beurteilbar, weitere Daten sind nicht zu erwarten.
- Zwei Tage nach der Impfung traten bei einer Frau starke Schmerzen in den Beinen auf. Die einen Tag später erkennbaren Hautveränderungen im Unterschenkelbereich wurden vom meldenden Arzt als allergische Vaskulitis gedeutet. Die Informationslage ist zur Beurteilung nicht ausreichend, weitere Daten stehen aus.
- Drei Frauen zeigten einen (2) bzw. vier Tage (1) nach Impfung eine Vaskulitis, teils mit Pruritus, Ausschlag (Urtikaria) oder Gelenkschwellungen einhergehend. Die Letztgenannte entwickelte zudem Quaddeln am ganzen Körper. Eine Patientin war unter Kortisontherapie zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wieder hergestellt, eine Patientin wurde nach ambulanter Konsultation eines Allergologen ohne spezifische Therapie in die hausärztliche

Betreuung überwiesen. Eine dritte Patientin war nach 23 Tage dauerndem Krankenhausaufenthalt wiederhergestellt.

- Eine vierte Frau zeigte bereits am Impftag Hautbefunde. In der Meldung wurde der Verdacht auf eine toxisch-allergische Vaskulitis geäußert; es bestanden zudem Fieber und eine CRP-Erhöhung. Angaben zu Grund- oder Vorerkrankungen fehlen.

Aufgrund der eingeschränkten Informationslage ist eine weitergehende Beurteilung dieser Fälle nicht möglich.

Sonstige Erkrankungen (3)

Bei drei Personen (eine Frau und zwei Männer im Alter von 35 Jahren bis 83 Jahren) traten unklare Gelenkbeschwerden auf:

- In einem Fall wurde eine Polyarthrit (betroffen: Schulter, Knie, Hände, Füße) sieben Tage nach Impfung gemeldet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist nicht wahrscheinlich, da bereits ein vorbestehendes infektiös-entzündliches Krankheitsbild mit Gelenkbeteiligung bestand (Arthritis, Influenza, bakterielle Infektion).
- Ein Patient stellte sich nach unbekanntem Zeitintervall nach Impfung mit einseitigen Beschwerden im Bereich von Schulter und Ellbogen vor, die zur Meldung mit Verdacht auf eine rheumatoide Oligoarthrit führten.
- In einem Fall wurden Bewegungs- bzw. Muskelschmerzen im gesamten Schulter-Armbereich mit massiver Schwellung beider Ellenbogengelenke (CRP- und Rheumafaktoranstieg), die zwei Tage nach Impfung auftraten, als rheumaähnliche Arthritis gedeutet. Die Beschwerden besserten sich unter hochdosierter Kortikoidgabe nach dreitägiger Dauer.

Die Bewertung der letzten beiden Meldungen ist aufgrund mangelhafter Informationen zum Impfzeitpunkt, dem Verlauf oder den Grunderkrankungen nicht möglich.

In Anbetracht der Prävalenz der oben aufgeführten chronischen Erkrankungen in der Bevölkerung, die zudem durch einen schub- oder wellenförmigen Verlauf gekennzeichnet sind, ist die zeitliche Koinzidenz einer Symptomänderung mit der Impfung durchaus zu erwarten. Insofern sind weder die Anzahl (7) noch die Art der mitgeteilten Verdachtsfälle auf Reaktivierung einer Autoimmunerkrankung auffällig. Anhand der Einzelfälle kann nicht beurteilt werden, ob es sich um einen zeitlich zufälligen oder ursächlichen Zusammenhang handelt.

Die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle einer Vaskulitis (leukozytoklastische, allergische Vaskulitis) ist vor dem Hintergrund der Durchimpfungsrate ebenfalls als gering anzusehen. Der zeitliche Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen der Vaskulitis betrug einmal weniger als 24 Stunden, in drei Fällen bis max. zwei Tage und einmal vier Tage. Insgesamt ist die Datenqualität bezüglich der Diagnostik und des klinischen Verlaufs zur Bewertung in allen Fällen unzureichend. So lässt sich die Diagnose bei den fünf Erwachsenen nicht nachvollziehen. Ferner ist unbekannt, ob eine Hautbiopsie zur Sicherung der Diagnose durchgeführt wurde. Auch wurden differentialdiagnostische Untersuchungen wie bakterielle und virale Infekte, andere Autoimmunerkrankungen etc. nicht dokumentiert.

Fälle einer allergischen Vaskulitis wurden in der Literatur [23, 24] verschiedentlich nach saisonaler Gripeschutzimpfung berichtet. Als möglicher Pathomechanismus wird eine Ablagerung von Immunkomplexen in der Wand betroffener Gefäße angenommen.

Im Gegensatz zu den Meldungen nach Pandemrix war der zeitliche Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen in der Literatur aber deutlich länger (einige Tage bis 2 Wochen nach Imp-

fung), was mit einem durch die Impfung ausgelösten immunologischen Mechanismus vereinbar ist. Dagegen erscheint der kurze zeitliche Abstand zwischen Pandemrix Impfung und ersten Symptomen in den bisher gemeldeten Fällen für einen ursächlichen Zusammenhang wenig plausibel.

Hämatologische Reaktionen

Insgesamt sind dem PEI bisher elf Verdachtsfälle unterschiedlicher hämatologischer Reaktionen (im weitesten Sinne) im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gemeldet worden. Neun Meldungen waren schwerwiegend, 2 Meldungen waren nicht schwerwiegend. Dabei handelt es sich um sechs männliche und fünf weibliche Impflinge im Alter zwischen drei Jahren und 94 Jahren.

Verschlechterung/ akuter Schub einer hämatologischen Erkrankung (4)

1. Ein Bericht bezog sich auf ein Kind bei dem eine autoimmune hämolytische Anämie bereits in der Vorgeschichte bekannt war, der zwei Tage nach der Impfung mit Pandemrix Zeichen einer transienten hämolytischen Anämie geboten hatte, die nach neun Tagen als wieder hergestellt berichtet wurde. Die Diagnose erscheint daher an Hand der vorliegenden Information fragwürdig und der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung unwahrscheinlich.
2. Bei einem Kind wurde eine zwei Tage nach Impfung auftretende Thrombozytopenie als Verdachtsfall eines akuten Schubes einer vorbekannten chronischen ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura) gemeldet, der einen stationären Aufenthalt notwendig machte.
3. Eine Frau mit einer chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (M. Werlhof), Hypertonus und Hyperthyreose wurde der Verdacht auf eine Aktivierung des M. Werlhof 6 Tage nach Impfung geäußert.
4. Eine Frau mit bekannter chronischer Anämie und Diabetes mellitus entwickelte am Folgetag der Impfung eine generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes und eine deutliche Leukozytose. Wahrscheinlich wurden die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die Leukozytose durch einen komplizierten Harnwegsinfekt bedingt, der zum Zeitpunkt der Befundmitteilung bereits antibiotisch in der Klinik therapiert wurde. Der Kausalzusammenhang ist unwahrscheinlich.

In einem von vier Fällen erscheint die Diagnose fragwürdig, in einem anderen Fall ist eine alternative Ursache wahrscheinlicher für die gemeldete Reaktion. In zwei Fällen wurde über die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung berichtet. Ob es sich um ein zufällig zusammentreffendes Ereignis oder eine mögliche Nebenwirkung handelt, lässt sich anhand der Einzelfallberichte nicht beurteilen. Insgesamt ist die absolute Anzahl der Meldungen gering.

Blutungen nach Impfung (5)

1. Bei einem Kind war es nach Impfung zu einer verlängerten Blutungsneigung an der Injektionsstelle gekommen (30 Minuten). Es wird weder die Grunderkrankung noch die Impfsituation mitgeteilt. Der Fall ist daher nicht beurteilbar.
2. Bei einer Frau wurde eine Enddarmblutung drei Tage nach Impfung gemeldet, die keine ambulante oder stationäre Maßnahme erforderlich machte. Differentialdiagnostisch sollten andere Erkrankungen zunächst ausgeschlossen werden.

3. Ein Jugendlicher fiel innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung wegen einer Synkope auf; nach weniger als einer Woche begab er sich erneut in Behandlung wegen über mehrere Tage wiederholt aufgetretener Epistaxis, dabei wurde auch eine Mikrohämaturie festgestellt. Die Diagnostik wurde nicht mitgeteilt. Die Datenlage ist zur Beurteilung nicht ausreichend, weitere Daten sind angefordert.
4. Bei einem Mann wurde ein Tag nach der Impfgabe Nasenbluten (Epistaxis) beobachtet. Das Spontanereignis erforderte keine weiteren Maßnahmen, der klinische Schweregrad war gering. Es ist von einem zeitlich zufälligen Ereignis auszugehen.
5. Bei einer Frau traten neun Tage nach Impfung eine Makrohämaturie und massive Proteinurie ohne Fieber auf. Der weitere Verlauf ist unklar. Differentialdiagnostische sollten dringend andere Erkrankungen untersucht werden. Aufgrund der minimalen Informationen ist der Fall nicht beurteilbar.

Thrombozytopenie (1)

1. Zu einer Frau ging die Meldung einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) mit Petechien ein. Zum Zeitpunkt der Meldung ist der Gesundheitszustand nicht wiederhergestellt. Die Datenlage ist zur Beurteilung nicht ausreichend.

Andere Erkrankungen, die mit hämatologischen Symptomen einhergingen (1)

1. Ein Mann hatte anamnestisch drei Tage nach Impfung petechiale Blutungen, nach acht Tagen trat eine Diarrhoe und nach zehn Tagen Enzephalopathie, Hämolyse, Nierenversagen und Thrombozytopenie auf, die zu einer Krankenhausaufnahme führten. Die zugrunde liegende Erkrankung ist unklar. Die klinische Beschreibung lässt am ehesten an ein Moskowitz Syndrom denken. Der Kausalzusammenhang ist nicht beurteilbar. Weitere Untersuchungen sind geboten.

Insgesamt beschreiben die Berichte ganz unterschiedliche Erkrankungen und Symptome, ein einheitliches Muster im Sinne eines neuen Signals ergibt sich nicht. In der Mehrzahl der Meldungen sollten zunächst andere Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Meldungen in der Schwangerschaft

Es wurden keine neuen Meldungen gemacht. Im letzten Bericht wurde über einen Spontanabort in der Frühschwangerschaft berichtet. Aborte in der Frühschwangerschaft treten spontan mit einer Häufigkeit von ca. 15 % auf. Aufgrund des Einzelfalles kann kein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung hergestellt werden.

Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

199 Meldungen bezogen sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren (Mittelwert 9,8 Jahre). 83 (41,7 %) Fälle wurden als schwerwiegend beurteilt. 88 (44,2 %) Kinder waren vollständig wieder hergestellt und bei drei (1,5 %) Kindern hatte sich der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung bereits gebessert. 49 (24,6 %) Kinder waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wieder hergestellt. Bei 56 (28,1 %) Kindern wurde der Ausgang der unerwünschten Ereignisse als unbekannt gemeldet. Insgesamt wurden dem PEI 3 Todesfälle bei Kindern berichtet. Der Fall des 21 Monate alten Kindes ist bereits in einem früheren Bericht beschrieben worden. Die beiden anderen Fälle sind im Abschnitt „Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang nach H1N1-Impfung“ erwähnt.

Insgesamt sind dem PEI bisher 20 Fälle eines Verdachts einer anaphylaktischen/ anaphylaktoiden Reaktion bzw. Fälle mit Reaktionen aus dem allergischen Symptomenkomplex von unterschiedlicher Ausprägung und verschiedenen Schweregrades bei Kindern gemeldet worden. Dabei handelt es sich um 10 männliche und 10 weibliche Impflinge im Alter zwischen drei Jahren und 17 Jahren (Durchschnittsalter 9,3 Jahre; Median 9,5 Jahre). In keinem Fall wurde eine Hühnereiweißallergie mitgeteilt.

Entsprechend dem Klassifizierungsschema nach Ring und Messmer wurden 13 Fälle als Typ I, vier Fälle als Typ II und drei Fälle als Typ III eingestuft.

Ein Bericht bezog sich auf einen Jungen, bei dem eine autoimmune hämolytische Anämie bereits in der Vorgeschichte bekannt war, der zwei Tage nach der Impfung mit Pandemrix Zeichen einer transienten hämolytischen Anämie geboten hatte, die nach neun Tagen als wieder hergestellt berichtet wurde. Die Diagnose erscheint daher an Hand der vorliegenden Information fragwürdig.

Weiterhin wurde dem PEI ein Fall berichtet von einem Jungen, bei dem es nach der Impfung zu einer vorübergehenden (ca. 30 min. andauernden) Blutungsneigung an der Impfstelle gekommen war.

Die Mehrzahl der gemeldeten Symptome zählen zu den bekannten, in der Fachinformation von Pandemrix aufgeführten Nebenwirkungen.

Meldungen zu Impfversagen

Bis zum 30.12.2009 wurde dem PEI sechzehn Fälle berichtet, in dem nach der Impfung mit Pandemrix eine Infektion mit Influenza A H1N1v nachgewiesen wurde, bestätigt durch einen positiven Test für Influenza A H1N1. Hierbei handelt es sich um fünf Erwachsene (31 bis 63 Jahre) und elf Kindern im Alter von vier bis 17 Jahren. Alle Personen hatten entsprechend der aktuellen Impfempfehlung nur eine Impfung erhalten. Der Zeitraum zwischen der Impfung und dem Auftreten der Infektion betrug zwischen vier und 32 Tage. Da erst nach 21 Tagen von einem ausreichenden Impfschutz gegen Influenza A H1N1 ausgegangen werden kann, handelt es sich nur bei sieben der 16 Impflinge (Abstand 21 bis 32 Tage) um ein wahrscheinliches Impfversagen.

In einem Fall wurde eine Pneumonie berichtet. Der Abstand zwischen Impfung und Symptomen betrug 14 Tage.

Spontanberichte über vermeidliche Fälle von Impfversagen sind nicht geeignet, die Wirksamkeit des Impfstoffes zu ermitteln. Für Pandemrix werden jedoch epidemiologische Untersuchungen zur Effektivität durchgeführt.

Bewertung

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten ergibt sich kein Hinweis auf eine geänderte Nutzen-Risiko-Abwägung für Pandemrix. Im Vergleich zum Bericht des PEI vom 15.12.2009 haben sich keine neuen Aspekte ergeben. Das PEI wird weiterhin engmaschig alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse recherchieren und wissenschaftlich bewerten. Dazu ist es allerdings notwendig, dass das PEI insbesondere bei Meldungen über den Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung bzw. Impfkomplication die zur Bewertung notwendigen Informationen zur Diagnose, zum Verlauf und Ausgang der unerwünschten Ereignisse erhält.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Pandemrix ist ca. 10fach höher als zu anderen Impfstoffen und weist auf eine hohe Meldebereitschaft der Fachkreise hin. Ärzte- und Apotheker haben damit entscheidend mitgeholfen, das Sicherheitsprofil von Pandemrix beurteilen zu können.

Da die Zahl der Meldungen seit Anfang des Jahres 2010 deutlich abgenommen hat, wird der nächste regelmäßige Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts erst Ende März erscheinen.

Literatur:

1. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–469
2. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas J et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5675-84
3. Ring J et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. AWMF-Leitlinien-Register, Nr.061/025; *Allergo Journal* 2007, 16:420-34, verfügbar unter <http://leitlinien.net/>
4. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J et al. Guillain-Barré Syndrome and Fisher Syndrome: Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index.html>
5. Lehmann HC, Köhne A, Meyer zu Hörste G, Kieseier BC. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Germany. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2007; 12:285
6. van Alfen N, van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006; 129:438-450
7. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW. Natural history of brachial plexus neuropathy. *Arch Neurol* 1972; 27:109-117
8. Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 2008; 26:4417-4419
9. Kiwit JC. Neuralgic amyotrophy after administration of tetanus toxoid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(3):320
10. Reutens DC, Dunne JW, Leather H. Neuralgic amyotrophy following recombinant DNA Hepatitis B vaccination. *Muscle and Nerve* 1990; 13(5):461
11. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after Hepatitis B vaccination. *American Journal of Epidemiology* 1988; 127:337-352
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Armplexusneuritis im Zusammenhang mit Gardasil. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 44:2346
13. Quast U, Thilo W, Fescharek R. Impfreaktionen. Bewertung und Differentialdiagnose. Hippokrates Verlag 1997, 2. Auflage, S. 205-207
14. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(2):181-187
15. Davis RL, Barlow W. Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context. *Paediatr Drugs* 2003;5(11):717-722

16. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48:312-314
17. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):319-326
18. Diener HC, Putzki N, Berlit P et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. Georg Thieme Verlag 2008, 4. Auflage S. 288ff
19. Cassimatis DC et al, Smallpox Vaccination and Myopericarditis : A Clinical Review, *Journal of the American College of Cardiology* 2004 ; 43: 1503-1510
20. Thanjan MT et al, Acute Myopericarditis After Multiple Vaccinations in an Adolescent: Case Report and Review of the Literature, *Pediatrics* 2007; 119; e1400-e1403
21. Boccara F et al, Acute Myopericarditis After Diphtheria, Tetanus and Polio Vaccination, *Chest* 2001; 120: 671-672
22. De Meester A et al, Symptomatic Pericarditis After Influenza Vaccination, *Chest* 2000; 117: 1803-1805
23. Tavadia S et al: Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination, *Clin and Exper Dermatol*, 28, 154-156, 2002
24. Famularo G et al, Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination *JCR*, 12, 48-49, 2006