

Epidemiologische Untersuchung zum Guillain-Barré-Syndrom/ Miller-Fisher-Syndrom

Zusammenfassung:

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) führt eine epidemiologische Untersuchung zum Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms (GBS)/ Miller-Fisher-Syndroms durch. In dieser Studie soll die Häufigkeit des GBS in Deutschland sowie die mögliche Assoziation zwischen neuer Influenza A/H1N1v-Impfung (2009) bzw. saisonaler Grippeimpfung und GBS/ Miller-Fisher-Syndrom untersucht werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut schreibt alle (akut-)neurologischen und pädiatrischen Kliniken in Deutschland an und bittet um aktive Unterstützung. Die teilnehmenden Kliniken werden gebeten, dem Paul-Ehrlich-Institut jeweils eine(n) ärztliche(n) Ansprechpartner/in zu benennen, der/die die aktuellen Fälle eines GBS/ Miller-Fisher-Syndroms an das PEI meldet. Die Meldung erfolgt pseudonymisiert, so dass keine Rückschlüsse auf eine Person möglich sind.

Diese epidemiologische Studie wurde durch die zuständige Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen genehmigt.

Um einen Studienbias zu vermeiden, ist es notwendig, dass alle Fälle eines GBS/ Miller-Fisher-Syndroms dem PEI in pseudonymisierter Form gemeldet werden, auch wenn der Impfstatus nicht eruiert werden kann oder wenn keine Impfung im zeitlichen Zusammenhang verabreicht wurde.

Erkrankung:

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit der Folge einer aufsteigenden Lähmung. Charakteristische Symptome sind nach anfänglichen Taubheitsgefühlen und Schmerzen aufsteigende, überwiegend symmetrische motorische Ausfälle sowie das Nachlassen der Muskeleigenreflexe. Üblicherweise sind die Muskeln symmetrisch gelähmt. Problematisch sind Lähmungen von Atem- und Schluckmuskulatur. Das Ausmaß der Lähmungserscheinungen ist variabel, d.h. das Spektrum reicht von kaum merkbaren Bewegungseinschränkungen bis hin zu schweren Lähmungen großer Teile des Körpers. Meist bildet sich die Symptomatik in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens zurück. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zur Restitution mit normaler motorischer Funktionsfähigkeit (ca. 85 %), ausgeprägte bleibende Schädigungen sind die Ausnahme.

Die genaue Ursache des Guillain-Barré-Syndroms ist unbekannt, das Verständnis der Pathomechanismen ist aber in jüngerer Zeit gewachsen [1]. Die Erkrankung wird wahrscheinlich durch einen immunpathologischen Mechanismus hervorgerufen. Bei zwei Drittel der Patienten mit GBS lässt sich eine vorausgegangene virale oder bakterielle Infektion nachweisen.

Üblicherweise handelt es sich um Infektionen des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes. Häufig nachgewiesene Erreger sind z.B. Campylobacter jejuni, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus oder das Varizella-Zoster-Virus.

Influenza Impfung und GBS:

In der Folge eines Ausbruchs von Schweineinfluenza 1976 bei Rekruten im Fort Dix und Befürchtungen einer Schweineinfluenza-Epidemie wurden Influenzaimpfstoffe in den USA produziert und verimpft. Bereits kurz nach Beginn der Impfkampagne kam es zu gehäuften Meldungen eines GBS. Es wird allgemein angenommen, dass die damals eingesetzten, heute nicht mehr vermarkteten Impfstoffe (insgesamt vier verschiedene unadjuvantierte Impfstoffe) mit einem erhöhten Risiko für GBS bei Erwachsenen assoziiert waren. Das zusätzliche Risiko wurde angegeben mit ca. 1 Fall auf 100 000 Personen pro Jahr. Bei Kindern wurde kein erhöhtes Risiko für ein GBS festgestellt. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz ist bis heute unklar.

Bisher sind mehrere kontrollierte Studien zum Risiko eines GBS nach saisonalen (derzeit verfügbaren, modernen) Grippeimpfstoffen veröffentlicht worden. Mit Ausnahme zweier Studien [2, 3], die ein geringfügig erhöhtes Risiko fanden, wurde keine Assoziation zwischen GBS und den saisonalen Impfstoffen festgestellt [4, 5]. Sofern überhaupt ein Risiko für GBS nach saisonalen Grippeimpfstoffen besteht, ist es ausgesprochen gering (es wird von einem zusätzlichen Fall pro 1 Million Dosen ausgegangen) und überwiegt nicht den Nutzen der Impfung. GBS ist in der Fachinformation von trivalenten Influenzaimpfstoffen als Nebenwirkung genannt.

Es ist damit zu rechnen, dass in zeitlichem Zusammenhang mit der Influenza H1N1v- Impfung auch rein zufällig GBS auftritt. Das PEI führt daher vorsorglich eine Untersuchung zur möglichen Assoziation mit Influenzaimpfung durch.

Studiendesign und Beginn der Studie:

Das PEI wird eine epidemiologische, nicht-interventionelle Untersuchung nach dem "Self-controlled case series" Design (SCCS), einer speziellen Form der Fall-Kontroll-Studie durchführen. Die SCCS Methode wurde entwickelt, um Zusammenhänge zwischen Impfungen und möglichen Nebenwirkungen zu untersuchen [6, 7, 8]. Das Problem der Auswahl von geeigneten Kontrollen stellt sich bei der SCCS nicht, da diese Methode nur Patienten betrachtet, bei denen das unerwünschte Ereignis tatsächlich auftrat (Fälle). Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses kann in Beziehung zur Impfung stehen (definierter Zeitraum nach der Impfung; Risikoperiode) oder als unabhängig von der Impfung betrachtet werden (größerer zeitlicher Abstand zur Impfung; Kontrollperiode). Die SCCS Methode hat den Vorteil einer implizierten Kontrolle möglicher, auch unbekannter Störfaktoren (confounder), die sich im betrachteten Zeitraum nicht ändern. Mit diesem Modell können beispielsweise auch unterschiedliche Inzidenzraten verschiedener Altersklassen berücksichtigt werden. Ganz wichtig ist, dass Fälle unabhängig vom Impfstatus erfasst

werden, um eine systematische Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Die Studie beginnt am 01.11.2009 und endet am 30.09.2010 (Stichtag: Beginn der Symptomatik ab 01.11.2009).

Wissenschaftlicher Beirat der Studie:

Die Studie wird von einem unabhängigen wissenschaftlichen Beirat beaufsichtigt, darunter ausgewiesene Experten der Neurologie, Neuropädiatrie und Epidemiologie sowie Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und des Robert Koch-Instituts.

Kontakt bei weiteren Fragen:

Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Arzneimittelsicherheit

Tel.: +49 6103 77 3116

Literatur:

1. Kieseier BC et al. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30:131-156
2. Lasky T et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339(25):1797-802
3. Juurlink DN et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2217-2221
4. Übersicht: Institute of Medicine, Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications, 2003, Stand 26.10.2009
5. Stowe J et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169(3):382-8
6. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: The self case-controlled case series method. *Statistics in Medicine* 2006; 25:1768-1797
7. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 1995; 51:228-235
8. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Statistical Methods in Medical Research* 2009; 18:7-261.