

# Existiert ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen?

## Zusammenfassung

Impfungen gegen Infektionskrankheiten finden weltweit verbreitete Anwendung und gelten als eine der wichtigsten Maßnahmen zur Prävention. In den letzten Jahrzehnten wurde wiederholt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Impfmaßnahmen in der frühen Kindheit diskutiert. In der folgenden Literaturübersicht sollen die wesentlichen wissenschaftlichen Daten und Studien zum Zusammenhang zwischen Kinderimpfungen und der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus referiert werden. Die in den Studien publizierten Daten zeigen keinen validen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1.

## Schlüsselwörter

Impfung · Nebenwirkung · Diabetes mellitus

In den letzten Jahrzehnten wurde wiederholt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Impfmaßnahmen in der frühen Kindheit diskutiert. Besonders der Mumpsimpfstoff gab Anlass zur Diskussion, da die Wildtypvariante des Mumpsvirus selten zu einer Pankreatitis führen kann. Es konnten allerdings bislang keine Anhaltspunkte dafür gefunden werden, dass die Mumpsimpfung bei der Diabetesentwicklung eine protektive oder in Einzelfällen auslösende Rolle spielt [1]. In einer Publikation von Dr. J. B. Classen wurde darüber berichtet, dass die Impfung von jungen diabetesanfälligen Mäusen mit menschlichen Vakzinen (DTP, DT) das Auftreten von Diabetes verhindern konnte, sofern die Gabe vor dem Alter von zwei Wochen erfolgte, wohingegen eine Impfung ab dem Alter von acht Wochen mit erhöhtem Auftreten von Diabetes assoziiert wurde [2]. Ferner postulierten Classen und Classen, dass eine Erstimpfung mit Hepatitis-B-Impfstoff bei der Geburt des Kindes das Auftreten von Diabetes gegenüber einer Impfung in einem Alter von  $\geq$ sechs Wochen verringere. Ferner berichteten dieselben Autoren auf der Grundlage epidemiologischer Untersuchungen der Diabetesrate in verschiedenen Ländern, dass ein Hib-Impfschema von drei Dosen im ersten und einer Boosterdosis im zweiten Lebensjahr das Risiko für Typ I-Diabetes erhöht. Demgegenüber würde bei Applikation einer Einzeldosis im Alter von 24 Monaten das

Risiko vermindert. In der folgenden Literaturübersicht sollen die wesentlichen wissenschaftlichen Daten und Studien zum Zusammenhang zwischen Kinderimpfungen und der Entwicklung eines Typ 1 Diabetes mellitus kritisch referiert werden.

## Der Insulin abhängige Typ-1-Diabetes mellitus

Der Insulin abhängige Typ-1-Diabetes mellitus (IDDM) ist eine genetisch determinierte Krankheit, in deren Verlauf es durch die Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse zu einem absoluten Insulinmangel mit massiven Störungen im Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel kommt. Der Nachweis von Anti-Inselzell-Autoantikörpern, meist in Verbindung mit einigen MHC-Allelen (DR-3, DR-4), führte zu der Hypothese, dass IDDM als Autoimmunerkrankung interpretiert werden kann. Zur Lebenserhaltung ist dann eine Insulinsubstitutionstherapie zwingend notwendig. In den meisten Fällen manifestiert sich der IDDM erstmals bis zum 18. Lebensjahr, allerdings kann die Erkrankung auch in jedem anderen Alter auftreten. Die Inzidenz des IDDM wird für Deutschland insgesamt mit 11,6/100.000 (95% CI

---

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski  
Referat für Arzneimittelsicherheit,  
Paul-Ehrlich-Institut,  
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen

B. Keller-Stanislawski · K. Hartmann

## Vaccination and possible association with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children

### Abstract

Vaccines against infectious diseases are in widespread use all over the world and are considered as standard of care in preventive medicine for children. In recent decades, a possible link between development of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and early childhood vaccinations was discussed several times. To address the concerns regarding the relationship between IDDM and immunisations, relevant scientific literature was reviewed and assessed. No evidence could be identified for assuming a causal relation between any childhood vaccine and the development of type 1 diabetes mellitus. There is also no evidence that selective vaccinations may be protective against type 1 diabetes mellitus in humans. No changes in childhood immunisation schedules are indicated.

### Keywords

Vaccination · Adverse reaction ·  
Diabetes mellitus

## Originalien und Übersichtsarbeiten

10,9–12,2) in der Altersgruppe von 0 bis 14 Jahren angegeben, wobei sich Häufungen in den Altersgruppen drei bis vier Jahre und zehn bis zwölf Jahre fanden. Eine saisonale Häufung der Erstmanifestationen fand sich in den Monaten November bis Februar [3, 4]. In Europa schwankt die IDDM-Inzidenz zwischen 3,2/100.000 in Mazedonien und 40,2/100.000 in Finnland. Insgesamt ist eine ansteigende Inzidenz in Europa besonders in der Altersgruppe unter fünf Jahre zu verzeichnen [5, 6, 7].

Ferner besteht eine Korrelation zwischen der Häufigkeitsrate von Diabetes mellitus Typ 1 und der Entfernung zum Äquator. Hierbei handelt es sich um ein Muster, das anderen Autoimmunkrankheiten wie der Multiplen Sklerose ähnlich ist. Umweltfaktoren sind möglicherweise bei der Auslösung des Autoimmunprozesses in genetisch suszeptiblen Personen beteiligt. Aktuelle Anhaltspunkte deuten darauf hin, dass mehrere verschiedene Virusinfektionen, insbesondere mit Enteroviren, ebenfalls eine Rolle spielen.

### Zur Bedeutung von Virusinfektionen in Zusammenhang mit Typ-1-Diabetes

Dass Viren bei der Ätiologie von Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen, wird schon seit etwa hundert Jahren vermutet [8]. Die stichhaltigsten Hinweise, dass die klinische Manifestation eines IDDM durch virale Infektionen ausgelöst werden kann, finden sich im Tiermodell. Studien mit Enzephalomyokarditis-Virus (EMC) wiesen auf diabetogene Eigenschaften des Virus in Abhängigkeit von der genetisch bedingten Anfälligkeit des Wirtsorganismus hin [9, 10]. Hinweise darauf, dass Viren bei der Ätiologie von Typ-1-Diabetes im Menschen eine wesentliche Rolle spielen, sind dagegen weniger schlüssig. Für eine virale Beteiligung sprach das Ergebnis einer australischen Studie [11], in der gezeigt wurde, dass 20% der Personen mit konnatalen Rubellasyndrom nach intrauteriner Infektion bei der Nachuntersuchung nach zehn Jahren einen Diabetes des Typ I entwickelt hatten. 1969 berichteten Gamble et al. über einen Zusammenhang zwischen Cocksackie-B4-Virus und Typ-1-Diabetes [12] und zehn Jahre später wurde ein Cocksackie-Virus aus der Bauchspeicheldrüse eines Kindes

isoliert, das durch die massive Blutzuckerentgleisung im Rahmen eines IDDM verstorben war [13]. Diese Befunde erregten großes Interesse und so wurde in einigen Untersuchungen dann auch nach erhöhten viralen Antikörpertitern beim Ausbruch von Typ-1-Diabetes gesucht [14, 15, 16, 17].

*„Es wird schon seit etwa hundert Jahren vermutet, dass Viren bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen.“*

Fallkontrollen [8], epidemiologische [18] und experimentelle zytologische [19] Studien erbrachten Hinweise, die auf einen Zusammenhang zwischen einer Mumpsinfektion und der Diabetesentwicklung hinzudeuten schienen, obgleich ein Nachweis nicht erbracht werden konnte. Insgesamt jedoch wurde aufgrund dieser Daten die Vermutung geäußert, das auch (Lebend-)Impfungen als mögliche Triggerfaktoren im Rahmen der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 zu diskutieren seien.

### Tiermodelle zur Hypothese eines Kausalzusammenhangs zwischen Impfungen und IDDM

Es gibt zwei Tiermodelle, die zur Untersuchung der Ätiologie des Typ-1-Diabetes zur Verfügung stehen: die „non-obese“ Diabetesmaus und die BB-Ratte. Beide Arten haben die genetische Veranlagung, IDDM in 75 bis 100% der Fälle zu entwickeln, wobei die Infektion mit gewissen Viren in diesen Modellen eine protektive Wirkung zu haben scheint [20]. Andererseits können in der Maus EMC-Virus-Infektionen IDDM auslösen, und ein Ratten-Parvovirus wurde ebenfalls mit dem Ausbruch von IDDM in BB-Ratten in Verbindung gebracht [21]. Mehrere Studien in der diabetesanfälligen „non-obese“ Maus haben gezeigt, dass schon eine Einzelinjektion von Freundschem Adjuvans oder BCG-Vakzine bei früher Applikation den Ausbruch von Diabetes im Tiermodell verhindern konnte [2, 22]. Dieser Mechanismus wurde auf eine unspezifische Stimulation einer natürlichen Suppressoraktivität zurückgeführt.

Classen et al. berichteten weiterhin, dass eine Cyclosporin induzierte Auto-

immunität bei neugeborenen Mäusen durch die Gabe von Vakzinen (Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Anthrax) während der zweiten Lebenswoche verhindert werden konnte [2]. Die Autoren wiesen ferner einen Schutz gegen Autoimmunerkrankungen (Diabetes oder Lupus in genetisch prädestinierten Nagetieren) durch Injektion von Impfstoffen (Anthrax und DTP) bei der Geburt nach. Allerdings fand sich in dieser Untersuchung bei Impfung mit den gleichen Vakzinen im Alter von zwei Monaten ein erhöhtes Auftreten von Typ-1-Diabetes. Diese erstaunlich divergenten Befunde bei einem Zeitintervall von zwei Monaten und die Verwendung von Impfstoffen wie Anthrax-Vakzine, die im normalen Impfschema für Kinder niemals verwendet wurden, gemahnen zur Vorsicht bei der Interpretation. Der genetische Defekt, der in beiden beschriebenen Tiermodellen die Veranlagung zum Typ-1-Diabetes bedingt, scheint nicht mit der Situation im Menschen vollständig äquivalent zu sein. Auch daher müssen die Ergebnisse dieser Untersuchungen an Tiermodellen bezüglich der Übertragbarkeit auf den Menschen ebenfalls sehr zurückhaltend interpretiert werden.

## Epidemiologische und klinische Daten

Vor 1975 wurde die BCG-Impfung für alle schwedischen Säuglinge in den ersten Lebensmonaten öffentlich empfohlen. Ab 1975 wurde die Impfpflicht dahingehend geändert, dass nur noch Kinder mit besonderen Ansteckungsrisiken geimpft werden sollten. Dahlquist et al. verglichen die kumulativen Inzidenzen des Typ-1-Diabetes der Geburtsjahrgänge 1973/74 mit denen der Geburtsjahrgänge 1976/77 bei Kindern im Alter von bis zu 15 Jahren [23]. Es konnte keine signifikante Auswirkung der geänderten BCG-Impfpflicht auf das Auftreten von IDDM in der Kindheit festgestellt werden. Allerdings war aufgrund der in das Register eingeschlossenen Altersverteilung der Population keine Bewertung der Wirkung des BCG-Impfstoffs auf das Auftreten von IDDM bei Kindern, die jünger als vier Jahre alt waren, möglich.

Parent et al. untersuchten in einer Fallkontrollstudie den Zusammenhang zwischen BCG-Impfung und Typ-1-Diabetes in Kanada [24]. Gruppe A (gleiche

Geburtsjahrgangsgruppe und gleiches Wohngebiet) umfasste 93 Fälle von IDDM und 2903 Kontrollpersonen, die an einem von der Gemeinde organisierten Tuberkulinreaktivitätstest teilgenommen hatten. Gruppe B umfasste 249 IDDM-Fälle und 431 Kontrollpersonen aus dem Freundeskreis und der Nachbarschaft, die in Alter und Geschlecht zu den erkrankten Teilnehmern passten. Die Gesamtimpfraten bei den Fällen von Diabetes mellitus, Typ 1, und den Kontrollen stimmten für Gruppe A weitgehend überein: 21,5% (95% Vertrauensintervall (CI) 13,3–29,8%) gegenüber 22,3% (95%, CI 20,8%–23,8%). Die Odds-Ratio (OR) für durch BCG-Impfung bedingte IDDM betrug nach Adjustierung hinsichtlich Geburtenkohorte und Wohnort 1,09 (95% CI 0,62–1,91%). Die Impfrate betrug bei Gruppe B 17,7% (95% CI 13,0–22,4%) gegenüber 15,1% (95% CI 11,7–18,5%) unter Berücksichtigung der nach Wohnort, Altergruppe oder Geschlecht adjustierten Gruppen. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass durch die Studie keine Schutzfunktion der BCG-Impfung gegen das erstmalige Auftreten von IDDM im Jugendalter abgeleitet werden kann. Die Studienergebnisse sind aufgrund von Bias z. B. hinsichtlich der Auswahlkriterien der Kontrollgruppen mit Vorsicht zu interpretieren.

Die erste systematische Untersuchung der Hypothese, dass zwischen der Impfung im Säuglingsalter und dem Auftreten von IDDM ein Kausalzusammenhang besteht, fand in Schweden statt. In einer landesweiten Inzidenzstudie bewerteten Blom et al. Impfungen, durchgemachte Infektionen und die Verabreichung von Medikamenten als mögliche Risikofaktoren für IDDM im Kindesalter [25]. Insgesamt nahmen 339 Kinder mit kürzlich diagnostiziertem Diabetes und 528 Kontrollpersonen im Alter von 0–14 Jahren teil. Das Verhältnis von geimpften Diabetikern zu Kindern der Kontrollgruppe war bei fast allen Impfungen ähnlich. Hierzu gehörten Impfungen gegen Pocken, Tuberkulose, Tetanus, Keuchhusten, Röteln und Mumps. In den Auswertungen, in denen Impfungen als Risikofaktoren für Diabetes betrachtet und die OR und 95% CI berechnet wurde, wurde kein signifikanter Anstieg der ORs festgestellt. Auffällig war jedoch eine signifikante Abnahme der OR auf 0,75 (95% CI 0,55–1,00)

bei der Masernimpfung. Da Masernimpfstoffe sowohl allein als auch in Kombinationspräparaten verabreicht werden können, wurden die Auswirkungen von Kombinations- und Monopräparaten getrennt berechnet. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Effekt bei der Auswertung MMR-Impfung plus/oder Masern-Monokomponente. Wenn jedoch nur die zahlenmäßig kleinere Gruppe berücksichtigt wurde, die eine MMR-Impfung erhalten hatte, so zeigte sich kein signifikanter Effekt. Die Autoren folgerten hieraus, dass die beobachtete Schutzwirkung der Masernimpfung für Typ-1-Diabetes im Kindesalter darauf hindeuten könnte, dass entweder die Infektion mit dem Masernwildtyp ein separater diabetogener Faktor beim Menschen sein könnte, oder, was eher wahrscheinlich ist, dass die durch diese Krankheit hervorgerufene Stoffwechselbelastung die Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 1 beschleunigen könnte. Leider konnte diese Hypothese durch einen Vergleich zwischen dem prozentualen Auftreten von Masern bei Kindern mit Diabetes und demjenigen in der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden, was sehr wahrscheinlich auf das geringe Vorkommen von Maserninfektionen in der Studienpopulation zurückzuführen ist. Die mögliche Schutzwirkung der Masernimpfung lässt sich durch die Prophylaxe gegen die natürliche Erkrankung erklären. Es sind jedoch weitere Daten notwendig, um diese Ergebnisse der Autoren bestätigen zu können.

**„In einer finnischen Studie fand sich kein signifikanter Einfluss der MMR-Vakzine auf die Inzidenz des Diabetes Typ 1 bei Kindern.“**

Es wurde ferner, wie schon erwähnt, postuliert, dass das Mumpsvirus bei der Pathogenese von Diabetes des Typ 1 eine Rolle spielt, da nach einer Mumpsepidemie vermehrt Fälle von IDDM in Finnland registriert wurden. Hyoty et al. untersuchten daraufhin den Einfluss der MMR-Impfung auf die Diabetes-Inzidenz in Finnland [26]. Die Ergebnisse einer früheren Studie deuteten daraufhin, dass durch die impfbedingte Eliminierung der natürlichen Mumpserkrankung auch das Risiko für Typ-1-Diabetes bei Kindern in Finnland gesenkt

werden konnte. In einer späteren Publikation stellten die Autoren jedoch fest, dass neuere Daten aus den Jahren 1993–1996 einen weiterhin andauernden Anstieg der Häufigkeit des Typ-1-Diabetes besonders in den Altersgruppen von 0–vier Jahren und von fünf bis neun Jahren zeigte, obwohl die natürlichen Mumpserkrankungen praktisch verschwunden waren und die Durchimpftrate bei über 95% lag. Insgesamt fand sich bei dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss der MMR-Vakzine auf die Inzidenz des Diabetes Typ 1 bei finnischen Kindern [27].

Furman et al. stellten 1981 fest, dass die Applikation von Pertussisimpfstoff Hyperinsulinämien auszulösen vermochte [28]. Um diese Behauptung näher zu belegen, führten Hejbel et al. eine Vergleichsstudie über das kumulative Vorkommen von IDDM bei Kindern im Alter von bis zu zwölf Jahren durch, in dem sie zwei verschiedene Geburtskohorten miteinander verglichen, einmal mit und einmal ohne generelle Empfehlung der Pertussisimpfung in Schweden [29]. Zur Ermittlung der IDDM-Fälle wurden Daten des Diabetesregister (Swedish Childhood Diabetes Registry) genutzt. Die Durchimpfungsrate hinsichtlich Diphtherie-Tetanus-Pertussis-(DTP) und DT-Impfung wurde in den Jahresberichten der für Impfungen zuständigen Impfschwestern ermittelt. Die Durchimpfungsrate für die Pertussisimpfung wurde aus den auf den Markt gebrachten Dosen abgeschätzt. Es wurden keine Unterschiede bei der Rate der kumula-

tiven Inzidenz von IDDM bis zum Alter von zwölf Jahren festgestellt, wenn die Jahrgänge 1978 und 1979 mit hoher DTP-Impfabdeckung (je 83%) mit den Jahrgängen 1980 und 1981 mit geringer Impfabdeckung (<2%) verglichen wurden. Die Ergebnisse dieser Studie gaben daher keinen Anhalt für die Hypothese, dass Pertussis-Impfantigene die Autoimmunität gegen  $\beta$ -Zellen triggern und damit einen IDDM auslösen können.

Graves et al. untersuchten im Rahmen einer Fallkontrollstudie, ob Impfungen im Säuglingsalter bei der Induktion einer  $\beta$ -Zell-Autoimmunität eine pathogenetische Bedeutung zugeschrieben werden muss [30]. 317 Kinder mit anamnestisch gesicherter familiärer IDDM-Belastung (erster Verwandtschaftsgrad) wurden in die Studie aufgenommen und die Impfunterlagen wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. In der Studiengruppe litten 28 Kinder an  $\beta$ -Zell-Autoimmunität. Bei drei dieser Kinder fehlten die Impfdaten. Als Kontrollen wurden alle anderen Teilnehmer definiert. Die Kinder waren bis zu zwölf Jahren alt. Es wurden nur solche Kinder in die Studie aufgenommen, die Impfungen vor dem Alter von neun Monaten erhalten hatten. Bezüglich der Hepatitis-B-Impfung konnte kein Einfluss des Impfzeitpunktes auf die Entwicklung eines IDDM festgestellt werden. Bei der Haemophilus influenzae-Typ-b-(Hib) Vakzine betrug das Verhältnis der erkrankten Kinder bzw. Kontrollen, die vor dem Alter von neun Monaten Impfungen erhalten hatten, insge-

samt 72 bzw. 61%. Trotz dieses Trends war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,275$ ). Es wurden keine Unterschiede des Medians bezüglich des Alters bei der ersten Dosis beobachtet. Nahezu alle erkrankten Kinder und Kontrollen hatten DTP- und Polio-Impfungen erhalten und es wurden auch hier keine Unterschiede beim Median bezüglich Alter und erster Dosis beobachtet. Die Autoren schlossen hieraus, dass eine Änderung des Impfplans im Säuglingsalter für jedwede Impfung das Risiko der  $\beta$ -Zell-Autoimmunität oder IDDM-Entwicklung nicht beeinflusst. Auch diese Studie wurde wegen einiger methodischer Mängel kritisiert (geringe Fallzahl, große Altersspanne, keine exakt berechenbaren Konfidenzintervalle).

Karvonen et al. veröffentlichten kürzlich eine Studie, in der die Auswirkung der Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ B und deren Zeitpunkt auf das Risiko der Entwicklung von Typ-1-Diabetes an finnischen Kindern untersucht wurde [31]. Die kumulative Inzidenz und das relative Risiko von Typ-1-Diabetes wurden bei folgenden drei Geburtskohorten finnischer Kinder verglichen: Kinder, die während der 24 Monate vor der Hib-Impfperiode geboren worden waren (Gruppe 1,  $n=128.936$ ), Kinder, die laut Impfplan vier Impfungen im Alter von drei, vier, sechs und 14 bis 18 Monaten erhielten (Gruppe 2,  $n=59.238$ ), und Kinder, die im Alter von 24 Monaten eine Impfung erhielten (Gruppe 3,  $n=57.114$ ). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Typ-1-Diabetes wurde mittels Regressionsanalyse geschätzt. Die Gruppe 1 umfasste Kinder, die im Intervall vom 1. Oktober 1983 bis 1. September 1985 geboren waren und Gruppen 2 und 3 erfassten das Intervall zwischen 1. Oktober 1985 und 31. August 1987. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der finnischen Kinder in den drei Gruppen mit manifestem Typ-1-Diabetes nach Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die kumulative Inzidenz pro 1000 Kinder. Das relative Risiko von Typ-1-Diabetes bei finnischen Kindern im Alter von bis zu zehn Jahren nach Haemophilus influenzae-Typ-b-(Hib)Impfung wurde durch Vergleich von Gruppe 3 mit Gruppe 1 sowie durch Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 geschätzt. Während der Zehnjahres-Folgeperiode wurde zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied des relativen

Tabelle 1

### Anzahl der Diabeteserkrankungen und kumulative Inzidenz pro 1000 Kinder (in Klammern). (Nach Karvonen et al. 1999)

Alter zur Zeit der Diagnose (in Jahren)	Gruppe 1 n=128 936 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)	Gruppe 2 n=59238 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)	Gruppe 3 57114 (kumulatives Auftreten von IDDM pro 1000 Kinder)
0–1,9	33 (0,3)	21 (0,4)	21 (0,4)
2–4,9	147 (1,1)	77 (1,3)	62 (1,1)
5–10	257 (2,0)	137 (2,3)	131 (2,3)
Total	437 (3,4)	235 (4,0)	214 (3,7)

Gruppe 1: Kinder, die keine Hib-Impfung erhielten

Gruppe 2: Kinder mit vier Hib-Impfungen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre

Gruppe 3: Kinder mit einer Impfung im Alter von 24 Monaten

Risikos zwischen den Kindern ermittelt, die vor der Impfperiode geboren wurden, und den Kindern, die nur im Alter von 24 Monaten eine Impfung erhielten (relatives Risiko 1,01,  $p=0,228$ ). Der Unterschied des relativen Risikos zwischen der Gruppe, die im Alter von drei Monaten geimpft wurde (Gruppe 2) und der Gruppe, die nur im Alter von 24 Monaten geimpft wurde, war ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR 1,06,  $p=0,545$ ). Die Autoren schlossen daraus, dass die Hib-Impfung bzw. deren Impfzeitpunkt und Schema keinen Einfluss auf die Manifestation der Typ-1-Diabeteserkrankung bei Kindern ausübt.

**„Nach derzeitigem Wissensstand gibt es keinen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und einem Typ-1-Diabetes.“**

Auf die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studie folgte eine kontroverse wissenschaftliche Diskussion, wie sich durch die zahlreichen auf der Homepage des British Medical Journal veröffentlichten Beiträge zeigte. Classen und Classen (E-Response, BMJ 1999) wiesen darauf hin, dass es angemessener wäre, die zwei geimpften Gruppen mit den ungeimpften Gruppen zu vergleichen. Dadurch, so Classen und Classen, würden die Daten eine Verbindung zwischen Typ-1-Diabetes und Hib-Impfung belegen. Demgegenüber insistierte Simon (E-Response, BMJ 1999) auf den 95%igen Vertrauensbereichen, (CI) die Classen nicht berücksichtigt habe. Unter Verwendung der publizierten Daten legte Bramley (E-Response, BMJ 1999) dann auch eine Re-Evaluierung der Untersuchung auf der Basis der veröffentlichten Daten vor, indem er die jeweiligen 95% Vertrauensbereiche berücksichtigte. Er verglich die Kohorten 2 und 3 jeweils mit der Kohorte 1. Mit Ausnahme eines einzigen isolierten Zeitpunktes (0 bis sieben Jahre in der Gruppe 2 verglichen mit Gruppe 1 mit einem relativen Risiko von 1,26 (95% CI 1,05–1,51)) schlossen die 95% Konfidenzintervalle für alle anderen Zeitpunkte von 0 bis zehn Jahren bei beiden Gruppen (2 und 3) im Vergleich zu der Gruppe 1 die „eins“ ein, d. h. die Ergebnisse sind nicht signifikant. Durch die Anmerkungen von Bramley wurden allerdings auch einige andere Kritikpunkte an der Studie deut-

lich. Gruppe 1 ist gegenüber den Gruppen 2 und 3 eine historische Gruppe. Die Verzerrung von Datenanalysen aufeinanderfolgender Jahre im Hinblick auf die natürliche Dynamik infektiöser Krankheiten bzw. deren Erreger ist wohlbekannt. Die Impfraten betragen in den Gruppen 2 und 3 <100% und der verwendete Hib-Impfstoff unterscheidet sich von der derzeit in Routineimpfungen verwendeten Vakzine.

Bei kritischer Würdigung der Studie von Karvonen zeigen die Daten jedoch, dass die Untersuchung keinen wissenschaftlichen Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Hib-Impfung bzw. deren Zeitpunkt und der Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus gibt.

**Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage durch Experten**

Anlässlich der von Dr. Classen geäußerten Bedenken hinsichtlich einer kausalen Beziehung zwischen IDDM und Impfungen wurde vom Institute for Vaccine Safety (Institut für Impfsicherheit) an der John Hopkins School of Public Health in Baltimore, MD, USA, am 20. März 1998 ein Workshop abgehalten [32]. Dr. Classen stellte seine Daten vor, es fand eine breite Diskussion mit Experten über die Pathogenese des Diabetes, Autoimmunität, Epidemiologie, Biostatistik, Impfungen und Impfstoffsicherheit statt. Das Workshop-Panel formulierte folgende Schlussfolgerungen:

- ▶ Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren tragen zum Diabetes-Risiko bei;
- ▶ selektive Infektionen haben eine Schutzwirkung gegen IDDM bei Tieren mit Veranlagung zu Diabetes;
- ▶ andere Infektionen können das Diabetesrisiko beim Tier und beim Menschen erhöhen;
- ▶ selektive Impfstoffe haben eine Schutzwirkung gegen IDDM beim Tier. Beim Menschen sind die Daten jedoch nicht schlüssig.
- ▶ Bei keinem Impfstoff wurde gezeigt, dass er das Risiko von Typ-1-Diabetes beim Menschen erhöht.

Jefferson et al. veröffentlichten eine systematische Literaturübersicht zum möglichen Zusammenhang zwischen Imp-

fung und Diabetes mellitus [33]. Die Autoren identifizierten mittels einer Recherche in verschiedenen Literaturdatenbanken 95 Studien, die sich mit der Thematik befassten. Sie bewerteten 54 Studien als möglicherweise relevant, wobei sich lediglich sechs Untersuchungen direkt mit der Fragestellung auseinandersetzten. Die Autoren der Metaanalyse führten aktiv Interviews mit acht der Studienleiter. Die Autoren stellten letztlich fest, dass „...die internationale analytische Literatur nicht ausreicht und die Fälle nur eingeschränkt abdeckt, um die Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Beginn der IDDM-Erkrankung und Impfungen zu klären...“.

Das amerikanische Center for Disease Control (CDC) und die WHO stellten kürzlich fest, dass „...nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand kein Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und der Manifestation eines Typ 1-Diabetes vorliegt...“ (s. [www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/diabetes/q&a.htm](http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/diabetes/q&a.htm) und [www.who.int/vaccines-diseases/safety/infobank/diabetes.htm](http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/infobank/diabetes.htm)).

**Fazit für die Praxis**

Die stetige Zunahme der Inzidenz des IDDM in den vergangenen Jahren ist ein ernstes Problem, für dessen Beurteilung weitere wissenschaftliche Untersuchungen dringend erforderlich sind. Die Mitwirkung von Impfungen im Sinne exogener Trigger konnte in den bislang publizierten Studien nicht nachgewiesen werden. Auch konnte aus der Überwachung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Impfstoffanwendung (für alle zugelassenen Impfstoffe) bisher kein eindeutiges Risikosignal eruiert werden. Gerade diesem Instrument im Dienste der Impfstoffsicherheit dürfte in Zukunft in Deutschland noch größere Bedeutung zukommen, da nach Infektionsschutzgesetz ab dem 1.1.2001 alle Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung der Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt unterliegen. Dieses wiederum hat die Verdachtsmeldungen in anonymisierter Form dem Paul-Ehrlich-Institut zur Kenntnis zu geben. Das Paul-Ehrlich-Institut wird regelmäßig über aktuelle Aspekte zur Impfstoffsicherheit berichten. Die oft geführte Diskussion über die Risiken von Impfun-

gen sollte streng wissenschaftlich und mit der größtmöglichen Transparenz geführt werden, um einerseits seltene Komplikationen zu erkennen und zu vermeiden helfen. Andererseits ist eine auf wissenschaftlichen Daten basierende Diskussion aber auch notwendig, den Impfgedanken zu stärken, weil sie helfen kann, Impfungen nicht zu Unrecht hinsichtlich mutmaßlicher Risiken vorschnell zu verurteilen. Zusammenfassend ergibt sich nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand kein Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1. Ebenfalls existiert in Bezug auf IDDM auch kein evidenter Hinweis auf eine protektive Wirkung der Impfstoffe. Daher liegt auch kein Grund vor, Änderungen der Impfzeitpunkte und/oder Schemata zu diskutieren.

## Literatur

- Maass G et al. (1989) Mumpsschutzimpfung und Diabetes mellitus Typ 1. *Päd Praxis* 39/1:107–110
- Classen JB (1996) The timing of immunizations affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity* 24:137–145
- Neu A, Kehrler M, Hub R, Ranke MB (1997) Incidence of IDDM in German children aged 0–14 years. A 6-year population-based study (1987–1993). *Diabetes Care* 20(4):530–533
- Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G (1999) Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 42(9):1055–1059
- EURODIAB ACE study Group (2000) Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355 (9207):873–876
- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J (1999) Worldwide increase in incidence of Type I diabetes – the analysis of the data published incidence trends. *Diabetologia* 42(12):1395–1403
- Karvonen M et al. (1993) A review of the recent epidemiological data on world-wide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36:883–892
- Harris IIF (1899) A case of diabetes mellitus quickly following mumps. *Boston Med. Surg J* 140:465–469
- Craighead JE, Higgins DA (1974) Genetic influences affecting the occurrence of a diabetes-mellitus-like disease in mice infected with the encephalomyocarditis virus. *J Exp Med* 139:414–415
- Yoon JW, Onodera T, Notkins AI (1977) Virus-induced diabetes mellitus VIII: passage of encephalomyocarditis virus and severity of diabetes in susceptible and resistant strains of mice. *J Gen Virol* 37:225–232
- Menser MA, Forrest JM, Bransby RD (1978) Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* i:57–60
- Gamble DR, Kinsley ML, Fitzgerald MG, Bolton R, Taylor KW (1969) Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 3:627–630
- Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL (1979) Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic keto-acidosis. In: Blom I et al. (eds) *Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood* N Engl J Med 300:1173–1179
- King MJ, Staikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JT (1983) Coxsackie B-virus-specific IgM responses in children with insulin dependent (juvenile-onset: type 1) diabetes mellitus. *Lancet* i:1397–1399
- Mertens T, Gruneklee D, Figgers HJ (1983) Neutralizing antibodies against Coxsackie B viruses in patients with recent onset of type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 140:293–294
- Orchard TJ, Kuller LH, Eberhard M et al. (1982) Approaches to the environmental etiologies of insulin dependent diabetes mellitus. In: Eschwege E (ed) *Advances in diabetes epidemiology*. INSTERM Symposium No 22. Elsevier Biomedical, Amsterdam, pp 41–48
- Tuvemo T, Dahlquist G, Blom L, Friman G, Landin-Olsson M, Diderholm H (1989) The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed Type I (insulin-dependent diabetic children no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia* 32:745–747
- Sultz HA, Hart BA, Zielezny M, Schlesinger ER (1975) Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus? *J Pediatr* 86:654–656
- Prince GA, Jenson AB, Billups LC, Notkins AL (1978) Infection of human pancreatic beta cell cultures with mumps virus. *Nature* 271:158–161
- Atkinson MA, McLaren NK (1994) The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331:1428–1436
- Brown DW et al. (1993) Infection of peri-pancreatic lymph nodes but not islets precedes Kilham rat-virus-induced diabetes in BB/Wor rats. *J Virol* 67:5873–5878
- Quin Hy et al. (1997) BCG vaccination prevents insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice after disease acceleration with cyclophosphamide. *J Autoimmun* 10:271–278
- Dahlquist G et al. (1985) The epidemiology of diabetes in Swedish children 0–14 years – a six year prospective study. *Diabetologia* 28:802–808
- Parent ME, et al. (1997) Bacille calmette – guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care* 10:767–772
- Blom L, Nyström L, Dahlquist G (1991) The Swedish childhood diabetes study. *Diabetologia* 34:176–181
- Hyöty H, et al. (1993) Decline of mumps antibodies in Type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of Type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia* 36(12):1303–1308
- Hiltunen M et al. (1999) Immunisation and type 1 diabetes mellitus- is there a link? *Drug Safety* 20(3):207–212
- Furman BL, Wardlaw AC, Stevenso LQ (1981) Bordetella Pertussis induced hyperinsulinaemia without marked hypoglycaemia: a paradox explained. *Br J Exp Pathol* 62:504–511
- Hejbel H, Chen RT, Dahlquist G (1997) Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis-immunization. *Diabetes Care* 20 (2):173–175
- Graves PM et al. (1999) Lack of Association between early childhood immunizations and  $\beta$ -cell autoimmunity. *Diabetes Care* Vol. 22, 10:1694–1697
- Karvonen M, Zygimantas C, Tuomilehto J (1999) Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 318:1169–1172
- Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel (1999) Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. *Pediatr Infect Dis J* 18:217–222
- Jefferson T, Demichelli V (1998) No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health* 52:674–675