

Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003

Am 1.1.2001 trat das Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Kraft. In § 6 Abs. 1 Nr. 3 IfSG sind erstmals Meldeverpflichtungen eines Verdachtes einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Impfkomplication) gesetzlich geregelt. Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist an das Gesundheitsamt zu richten. Das Gesundheitsamt ist nach § 11 Abs. 2 IfSG seinerseits verpflichtet, den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) pseudonymisiert zu melden. Hintergrund für die Aufnahme der über das übliche Ausmaß hinausgehenden Impfreaktionen in die meldepflichtigen Erkrankungen ist, dass das Gesundheitsamt bei der Einleitung der notwendigen Untersuchungen und Abwehrmaßnahmen, die zur Klärung des Falles führen, Hilfestellung leisten kann, es gleichzeitig Hilfe bei der Einleitung des Entschädigungsverfahrens anbietet, die Meldepflicht die Transparenz erhöht und eine Bewertung der Sicherheit von Impfstoffen durch die Behörden möglich ist.

Die im Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 an das PEI gemeldeten Verdachtsfälle einer Impfkomplication werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt und mit den Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (UAW) nach Impfungen, die dem PEI aus anderen Meldequellen zuzugingen, verglichen.

Methodik

Die Ständige Impfkommision (STIKO) hat Kriterien der Abgrenzung einer üblichen Impfreaktion und einer Impfkomplication entwickelt (<http://www.pei.de/uaw/ifsg.htm>). Das übliche Ausmaß nicht überschreitende, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sind nicht meldepflichtig. Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache zugrunde liegt. Alle anderen Reaktionen unterliegen der Meldepflicht im Sinne des IfSG. Die Meldeverpflichtungen nach ärztlichem Standesrecht gemäß der Musterberufsordnung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) in Berlin bleiben unberührt.

Im PEI wird jeder Verdachtsfallbericht nach den international akzeptierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezüglich des kausalen Zusammenhanges mit der Impfung bewertet (Übersicht 1) und in der PEI-eigenen Nebenwirkungsdatenbank registriert. Bei späterem Eingang zusätzlicher Informationen wird die Bewertung entsprechend aktualisiert. Ist eine Bewertung aufgrund lückenhafter Daten oder bei sehr komplexen Fallberichten zunächst nicht möglich, wird der Melder um Recherche und Über-

mittlung weiterer gezielter Informationen gebeten.

Die Meldungen nach dem IfSG wurden mittels systematischer Datenbankabfrage mit den Meldungen über UAW-Verdachtsfälle nach Impfungen verglichen, die das PEI aus den anderen Meldequellen erhält. Nach § 29 (zukünftig § 63b) Arzneimittelgesetz (AMG) ist der pharmazeutische Unternehmer gesetzlich verpflichtet, dem PEI ihm bekannt gewordene Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen aus Deutschland als Einzelfallbericht innerhalb von 15 Tagen anzuzeigen. Gemäß der Definition im AMG ist eine Nebenwirkung als schwerwiegend einzustufen, wenn sie tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt. Ärzte melden dem pharmazeutischen Unternehmer Verdachtsfälle spontan und freiwillig. Nach dem Standesrecht sind sie darüber hinaus verpflichtet, der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Die AkdÄ ihrerseits übermittelt dem PEI die Meldungen anonymisiert. Das PEI erhält auch Meldungen über die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker und direkt von Ärzten. Der Be-

Übersicht 1

WHO-Kriterien zur Kausalitätsbewertung eines Verdachtsfalles einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) (hier eines Verdachtsfalles einer Impfkomplication)

1. Gesichert (certain): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern. Gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen in Frage kommen. Des Weiteren muss die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionversuch nicht zwangsläufig gefordert wird, in der Regel aber vorhanden sein sollte.

2. Wahrscheinlich (probable/likely): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern. Gilt als wahrscheinliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionversuch nicht gefordert wird.

3. Möglich (possible): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern. Gilt als mögliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt aber auch andere Ursachen wie koinzidierende Erkrankungen oder Medikamente in Frage kommen.

4. Unwahrscheinlich (unlikely): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern. Gilt als unwahrscheinliche UAW, wenn eine zweifelhafte zeitliche Korrelation besteht und insgesamt mehr Aspekte gegen einen Kausalzusammenhang sprechen.

5. Unvollständig (conditional/unclassified): Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient. Weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.

6. Nicht zu beurteilen (unassessible/unclassifiable): Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, keine weiteren Daten sind zu erwarten.

Die Ständige Impfkommission hat Kriterien zur Abgrenzung üblicher Impfreaktionen von Impfkomplicationen entwickelt

griff schwerwiegende Nebenwirkung ist nicht synonym mit dem Begriff der Impfkomplication des IfSG, allerdings ist die gemeinsame Schnittmenge groß. Insgesamt ist zu erwarten, dass schwerwiegende UAWs nach dem AMG stets auch nach dem IfSG meldepflichtig sind. Umgekehrt sind aber nicht alle Impfkomplicationen nach dem IfSG auch schwerwiegende Nebenwirkungen. So sind Fieberreaktionen, die 39,5°C übersteigen, nach den oben genannten Kriterien zumeist nicht schwerwiegend, d. h. also seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht meldepflichtig. Demgegenüber besteht jedoch für diese Fieberreaktion eine Meldeverpflichtung des Arztes nach IfSG. Meldungen nach IfSG sind dem PEI z. T. auch parallel über andere Meldewege, z. B. über die AkdÄ, zur Kenntnis gebracht worden. Die dargestellten Meldungen aus anderen Meldequellen wurden jedoch nicht parallel nach dem IfSG gemeldet.

Aus datenbanktechnischen Gründen erfolgte die Auswertung nach folgenden Altersklassen: Säuglinge bis 12 Monate, Kleinkinder von 1–6 Jahren, Schulkinder

bis 14 Jahre, Jugendliche von 15–17 Jahre, Erwachsene von 18–59 Jahre und Erwachsene über 60 Jahre. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass die Altersgruppen ungleich groß sind. Die gemeldeten Symptome wurden in international akzeptierten medizinischen Terminologien kodiert. Verwendet wurden WHO-ART (vom 1.1.2001–30.9.2003) und MedDRA (vom 1.10.2003–31.12.2003). Alle Meldungen zu den beiden hexavalenten Impfstoffen wurden anhand von MedDRA kodiert. Zur Darstellung des Risikoprofils werden die berichteten unerwünschten Reaktionen ohne Berücksichtigung des Kausalzusammenhanges den so genannten System Organ Classes (SOC) zugeordnet, die von der WHO im Rahmen der WHO adverse drug reaction terminology eingeführt worden waren [1]. Sämtliche Symptome/Diagnosen wurden beachtet.

Bei einem Impfling können mehrere Symptome/Erkrankungen auftreten, die einen unterschiedlichen Ausgang nehmen können. Doppelnennungen zu einem Fallbericht sind daher möglich. Zur Bewertung der Kausalität wurden, sofern mehre-

re Symptome einer Impfreaktion gemeldet wurden, diese zusammenfassend bewertet. Wurden mehrere Symptome als Impfreaktion (z. B. allergische Reaktion und Neuritis) einer Impfung beobachtet, wurden diese getrennt bewertet.

Die deskriptive Darstellung der Meldedaten erlaubt keine Aussage über die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach Impfungen. Berichtet wird hier über Verdachtsfälle und nicht über bestätigte Impfkomplicationen oder Nebenwirkungen. Bezugsgrößen – ideal verimpfte Dosen, Impflinge oder verkaufte Dosen – fehlen. Die Konstruktion einer Bezugsgröße zur Schätzung der Häufigkeit aus den bewerteten Meldungen ist nicht ohne schwere methodische Fehler möglich. Hilfsweise hinzugezogene Bevölkerungszahlen bilden die Inanspruchnahme und Durchimpfung nicht ab, und da – wie unten ausgeführt – auch in den Jahren 2001–2003 historische Meldungen noch eine Rolle spielen, können diese nicht als Bezugsgröße herangezogen werden. Da verkaufte Impfdosen nicht mit der Anzahl der verabreichten Impfungen gleich sind, stellen auch Verkaufsdaten keine exakte Bezugsgröße dar. Das vorhandene System der passiven Surveillance von Meldungen von Gesundheitsstörungen nach Impfung ist grundsätzlich nicht in der Lage, epidemiologische Aussagen zur Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach Impfung zu treffen. Es ist jedoch in der Lage, Signale zu generieren, deren wissenschaftliche und epidemiologische Bearbeitung weiteren Untersuchungen, z. B. Studien, vorbehalten sein muss. Die Meldedaten können also nicht die Frage beantworten, ob Impfungen oder bestimmte Impfstoffe „sicher“ sind, sie können lediglich Hinweise auf neue Risikosignale liefern.

Ergebnisse

Übersicht

Im Berichtszeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 erhielt das PEI insgesamt 3329 Einzelfallmeldungen über vermutete Impfreaktionen. 941 Meldungen über den Verdacht einer Impfkomplication wurden nach dem IfSG berichtet, 2388 UAW-Verdachtsmeldungen kamen aus anderen Quellen (■ **Abb. 1**). ■ **Abbildung 2** zeigt

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2004 · 47:1151–1164
DOI 10.1007/s00103-004-0946-9
© Springer Medizin Verlag 2004

B. Keller-Stanislawski · N. Heuß · C. Meyer

Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003

Zusammenfassung

Am 1.1.2001 trat das Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Kraft. In § 6 Abs. 1 Nr. 3 ist erstmals die Meldeverpflichtung eines Verdachtes einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Impfkomplication) gesetzlich geregelt. Die Meldungen werden im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) unabhängig vom Kausalzusammenhang zentral erfasst und wissenschaftlich bewertet. Im Zeitraum vom 1.1.2001–31.12.2003 wurden dem PEI insgesamt 941 Verdachtsfälle von Impfkomplicationen über die Gesundheitsämter berichtet. Im gleichen Zeitraum wurden von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer und den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft bzw. der Apotheker unabhängig davon zusätzlich 2388 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwir-

kung nach einer Impfung gemeldet, sodass im Bereich der Meldungen nach dem IfSG von einer Dunkelzifferrate ausgegangen werden muss. 68,0% der IfSG-Meldungen waren im Vergleich zu 70,8% der Meldungen aus anderen Quellen schwerwiegend. Zahlenmäßig waren bei den Meldungen nach IfSG am häufigsten Erwachsene bis 59 Jahre (33,8% der Meldungen) betroffen, gefolgt von Kleinkindern (25,4%), Säuglingen (16,9%), Erwachsenen über 60 Jahre (11,3%), Schulkindern (8,9%) und Jugendlichen (1,9%). Bei 1,8% der Meldungen fehlte eine Altersangabe. Die Altersverteilung bei den Meldungen aus anderen Quellen war mit der der IfSG-Meldungen vergleichbar, allerdings lag der Anteil der Berichte nach IfSG bei Säuglingen und Kleinkindern höher. Der Zusammenhang zwischen Impfung und

der mutmaßlichen Impfreaktion wurde vom PEI bei 0,2% der IfSG-Meldungen als gesichert, bei 41,9% als wahrscheinlich, bei 27,5% als möglich und bei 6,6% als unwahrscheinlich bewertet. In 11,9% der Fälle war eine wissenschaftliche Bewertung auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, in 11,8% stehen weitere Informationen, die zur Bewertung notwendig sind, noch aus. Insgesamt unterschieden sich die Meldungen nach IfSG und AMG zwar quantitativ, aber hinsichtlich der Dokumentationstiefe und der Altersverteilung nur unwesentlich.

Schlüsselwörter

Impfkomplication · Nebenwirkung · Infektionsschutzgesetz · Impfung · Spontanerfassung

Adverse events following immunisation in Germany from 1.1.2001 to 31.12.2003

Abstract

The German Protection Act against Infection (Infektionsschutzgesetz) came into effect on 1 January 2001. Physicians must report complications after vaccination to local health authorities according to Article 6 No. 3. The local health authorities send notifications to the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Between 1 January 2001 and 31 December 2003, a total of 941 reports from local public health authorities were registered in a central database and assessed. Compared to the number of reports of suspected adverse drug reactions sent to the PEI independent-

ly in the same time period by the pharmaceutical companies and the German Drug Commissions (Arzneimittelkommissionen) ($n=2338$), underreporting has to be considered. Age distribution in the reports from local public health authorities revealed the following pattern: 33.8% of reports concerned adults (18–59 years old), 25.4% children aged 1–6 years, 16.9% infants, 11.3% adults (>60 years), 8.9% children aged 7–14 years and 1.9% adolescents aged 15–17 years. In 1.8% the age was not reported. The causal relationship was assessed by the PEI as proven

in 0.2%, probable in 41.6%, likely in 27.5% and unlikely in 6.6%. In 11.9% assessment was not possible and in 11.8% of the reports follow-up information has been requested. Comparison to the reports from other sources revealed no major difference in respect to quality and content.

Keywords

Complications after immunisation · Adverse drug reaction · Immunisation · German Infection Protection Act · Passive Surveillance System

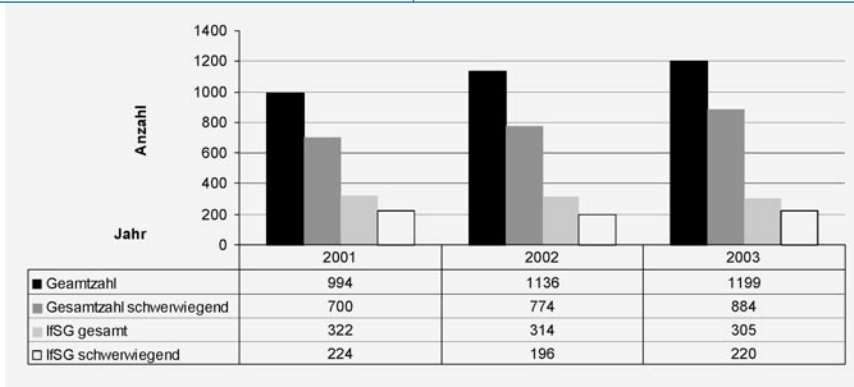


Abb. 1 ▲ Meldungen von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen an das PEI 2001–2003

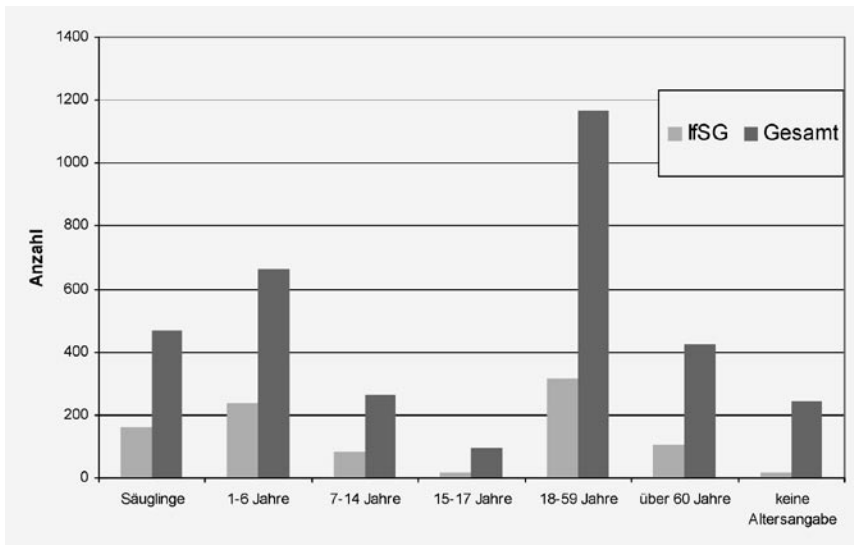


Abb. 2 ▲ Altersverteilung der IfSG-Meldungen im Vergleich zur Gesamtzahl der Meldungen

eine Übersicht der Meldungen nach IfSG in den einzelnen Altersgruppen im Vergleich zur Gesamtzahl der Meldungen. Auch wenn die Zahl der Meldungen nach IfSG seit 2001 konstant geblieben ist, stieg die Gesamtzahl der Meldungen um ca. 20%, was auf den deutlichen Anstieg der Meldungen aus den anderen Meldequellen zurückzuführen ist. Die Mehrzahl der Meldungen nach IfSG (68,0%) und aus anderen Meldequellen (70,8%) war schwerwiegend. Bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern wurde vergleichsweise häufiger entsprechend den Vorgaben des IfSG gemeldet (31,6–36,6%) als in den anderen Altersgruppen (18,6–27,3%).

Entsprechend dem Marktanteil von Impfstoffen und der Größe der Zielpopulation betrifft die Mehrzahl der Meldungen nach dem IfSG Erwachsene bis 59 Jahre (33,8% der Meldungen), gefolgt von Kleinkindern (25,4%), Säuglingen (16,9%),

Erwachsenen über 60 Jahre (11,6%), Schulkindern (8,9%) und Jugendlichen (1,9%). Bei 1,8% der Meldungen fehlte eine Altersangabe. Im Vergleich dazu entfielen 35,5% der Meldungen aus anderen Quellen auf Erwachsene bis 59 Jahre, 17,7% auf Kleinkinder, 13,3% auf Erwachsene über 60 Jahre, 7,6% auf Schulkinder und 3,3% auf Jugendliche. Bei 9,5% der Meldungen wurde kein Alter angegeben (ohne Abbildung).

Bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern war die Mehrzahl der Verdachtsfälle von Impfreaktionen vorübergehender Natur (59,0–62,5%). Der Prozentsatz der Berichte über Erwachsene mit Restitutio ad integrum war vergleichsweise niedriger (43,6 und 46,2%). In 19,9–22,1% der Meldungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern war der Ausgang der Impfreaktion unbekannt, während dieser Anteil bei den Erwachsenen höher lag (32,0 und 37,3%) (■ Tabelle 1).

► Bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern war die Mehrzahl der Verdachtsfälle auf Impfreaktionen vorübergehender Natur

Meldungen erfolgen im Zusammenhang mit Standardimpfungen, Indikationsimpfungen, beruflich erforderlichen Impfungen sowie Reiseimpfungen (■ Tabelle 2), wobei offensichtlich die Impfstoffe mit hohem Marktanteil wie Influenzaimpfstoffe und FSME-Impfstoffe auch am häufigsten im Zusammenhang mit Verdachtsfällen von Nebenwirkungen genannt wurden. Bei Säuglingen und Kleinkindern wurden ebenfalls entsprechend dem Marktanteil am häufigsten Meldungen zu hexavalenten Impfstoffen (Hexavac, Infanrix Hexa) registriert ($n=503$ Einzelfallmeldungen mit 1360 vermuteten Impfreaktionen). Die SOC-(System Organ Classes-) Profile beider Impfstoffe (■ Abb. 3 und 4) sind gut vergleichbar. Für die beiden hexavalenten Impfstoffe wurden am häufigsten Allgemeinreaktionen (SOC: General Disorders) wie Fieber ($n=73$) genannt. Wie bei anderen Kinderimpfstoffen werden Symptome, die dem zentralen und peripheren Nervensystem zugeordnet werden, an zweiter Stelle genannt. Es handelt sich zumeist um Fieberkrämpfe ($n=24$) und afebrile Krampfanfälle ($n=22$). Auch verlängertes und schrilles Schreien ($n=38$) (SOC: Psychiatric Disorders) und hypotone hyporesponsive Episoden (HHE, $n=10$) wurden berichtet.

Der Zusammenhang zwischen Impfung und der mutmaßlichen Impfreaktion wurde vom PEI (alle Meldungen) bei 0,2% der Impfreaktionen als gesichert, bei 33,7% als wahrscheinlich, bei 30,3% als möglich und bei 8,8% als unwahrscheinlich bewertet. In 13,3% der Reaktionen war eine wissenschaftliche Bewertung auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, bei 13,5% stehen weitere Informationen, die zur Bewertung notwendig sind, noch aus (■ Abb. 5).

Todesfälle

Der Anteil der Meldungen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen mit tödlichem Ausgang war in der Altersgruppe der Säuglinge mit 5,1% und in der Gruppe der Erwachsenen über 60 Jahre mit 3,5% höher

Abb.3 ► SOC-Auswertung – Anzahl der gemeldeten Ereignisse nach Hexavac (Mehrfachnennungen möglich). SOC System Organ Classes

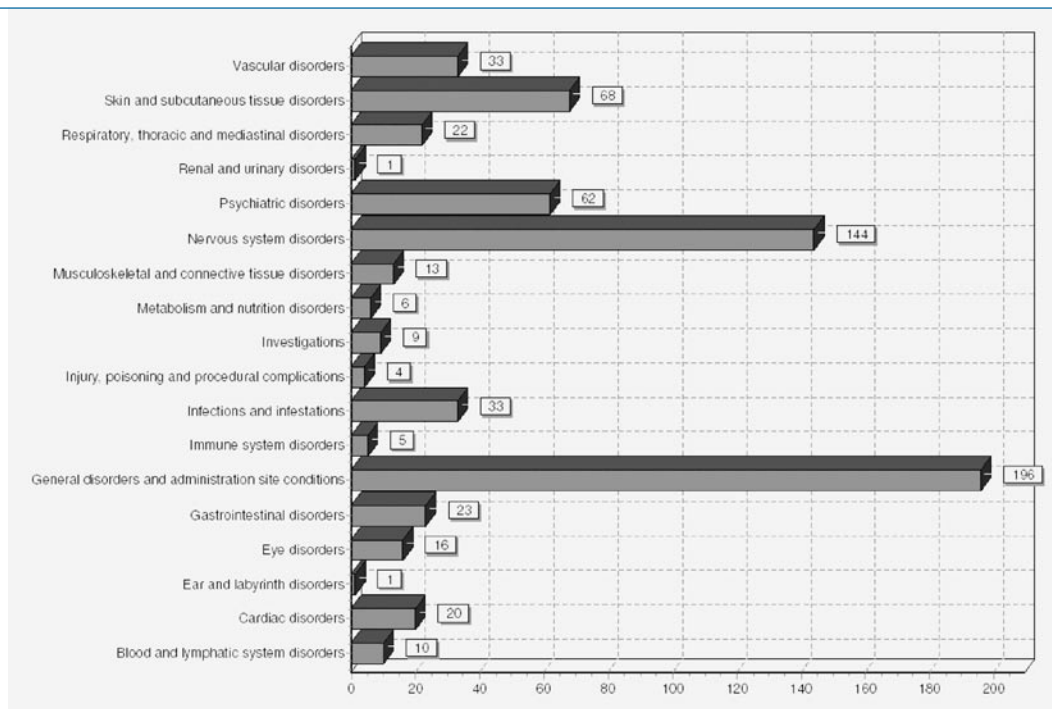
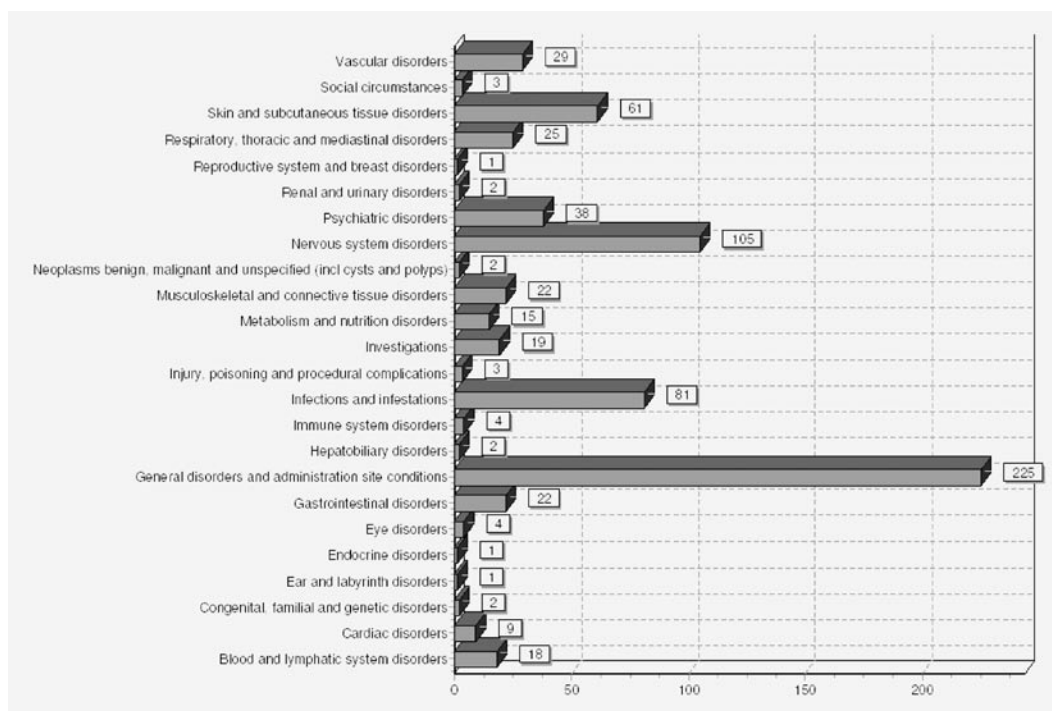


Abb.4 ► SOC-Auswertung – Anzahl der gemeldeten Ereignisse nach Infanrix Hexa (Mehrfachnennungen möglich). SOC System Organ Classes



als in den anderen Altersgruppen (Tabelle 1). Säuglinge verstarben überwiegend am plötzlichen Kindstod, bei den über 60-Jährigen war der Tod durch die Grund- und/oder Begleiterkrankung bedingt.

Dem PEI wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 53 Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen zur Kenntnis gebracht. 26 Patienten verstarben an der bestehenden Grunderkrankung oder an einer von der Impfung ur-

sächlich unabhängigen Akuterkrankung, sodass der ursächliche Zusammenhang zwischen dem tödlichen Ereignis und der Impfung entsprechend den WHO-Kategorien (Übersicht 1) vom PEI als unwahrscheinlich bewertet wurde. Beispiele sind: ein Apoplex bei einem 89-jährigen Patienten 5 Tage nach Gripeschutzimpfung und eine Meningokokkensepsis bei einem jungen Erwachsenen, der kurz vor Erkrankung zufällig eine Hepatitis-A- und

-B-Impfung sowie eine Auffrischimpfung mit Td-IPV erhalten hatte.

In 27 Berichten wurde ein plötzlicher Tod (SUD) bzw. plötzlicher Kindstod (SIDS, Altersgrenze 12 Monate) mitgeteilt. Mit Ausnahme von 3 Meldungen bei Erwachsenen bezogen sich alle Meldungen auf Säuglinge ($n=20$) und Kleinkinder im zweiten Lebensjahr ($n=4$). 19 Säuglinge und Kleinkinder verstarben in unterschiedlichen zeitlichen Abständen

den (wenige Stunden bis zu 2 Wochen) nach der Applikation von Sechsfachimpfstoffen. In einem Fall war gleichzeitig MMR, in einem anderen Fall gleichzeitig 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff verabreicht worden. Das PEI hat an anderer Stelle ausführlich zu den im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Sechsfachimpfstoffen beobachteten Todesfällen Stellung genommen. In einem Fall verstarb ein Kind 6 Stunden nach MMR-Impfung. Eine Todesursache wurde nicht gefunden.

Berichte über bleibende Schäden

In 133 Fällen wurde ein bleibender Schaden festgestellt. Allerdings beziehen sich 70 Berichte auf weit zurückliegende Ereignisse und teilweise auf Impfstoffe, die heute nicht mehr in Deutschland empfohlen oder nicht mehr auf dem Markt sind, wie z. B. Pockenimpfstoff, DTPw und oraler Polio-Impfstoff (OPV). Der Zeitpunkt des Auftretens des unerwünschten Ereignisses ging maximal bis zum Jahr 1953 zurück.

Am häufigsten wurde über die Erstmanifestation oder Verschlechterung eines Krampfleidens ($n=25$), häufig auch in Kombination mit Entwicklungsverzögerungen ($n=11$), bei kleinen Kindern berichtet. Lediglich in 8 Fällen erfolgten die Meldungen zeitnah zur Impfung. Im Mittel vergingen zwischen Impfung und Meldung 4,9 Jahre (Median: 4 Jahre, Maximum: 17 Jahre). Hexavalente Impfstoffe wurden in 6 Fällen im zeitlichen Zusammenhang mit der Erstmanifestation eines Krampfleidens gemeldet, MMR-Impfungen in 3 Fällen. Von den 25 Meldungen wurde vom PEI kein Fall als gesichert, wahrscheinlich oder möglich bewertet.

Berichte über einen Diabetes mellitus Typ 1 ($n=18$) wurden im zeitlichen Zusammenhang mit einer MMR-Impfung, aber auch mit einer Hepatitis-B-Impfung (HBV), Hepatitis-A-Impfung (HAV), FSME-Impfung, oralem und inaktiviertem Polioimpfstoff, mit einer Influenza-Impfung (INF) und Tetanus-Diphtherie-Impfung (Td) gemeldet. Alle Fälle wurden vom PEI als unwahrscheinlich bewertet.

Meldungen über eine multiple Sklerose ($n=15$) erfolgten insbesondere nach HBV-Impfungen, aber auch nach FSME-, TD-, IPV-, OPV-, HAV- und Tetanus-Impfun-

Tabelle 1

Ausgang der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen nach Altergruppen						
Ausgang	Gesamtzahl [%]		IfSG [%]		Andere Meldequellen [%]	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Säuglingen (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	278	59,0%	96	59,3%	182	58,7%
• Bleibender Schaden	25	5,3%	7	4,3%	18	5,8%
• Exitus	24	5,1%	6	3,7%	18	5,8%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	51	10,8%	26	16,0%	25	8,1%
• Ausgang unbekannt	94	19,9%	27	16,7%	67	21,6%
• Gesamt	472		162		310	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Kleinkindern (1–6 Jahre) (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	412	62,5%	156	65,8%	256	60,7%
• Bleibender Schaden	31	4,7%	12	5,1%	19	4,5%
• Exitus	6	0,9%	1	0,4%	5	1,2%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	75	11,2%	29	12,2%	46	10,9%
• Ausgang unbekannt	135	20,5%	39	16,5%	96	22,7%
• Gesamt	659		237		422	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Schulkinder (7–14 Jahre) (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	159	59,6%	54	64,3%	105	57,4%
• Bleibender Schaden	12	4,5%	7	8,3%	5	2,7%
• Exitus	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	37	13,9%	11	13,1%	26	14,2%
• Ausgang unbekannt	59	22,1%	12	14,3%	47	25,7%
• Gesamt	267		84		183	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Jugendlichen (15–17 Jahre) (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	49	50,5%	10	45,5%	39	52,0%
• Bleibender Schaden	8	8,2%	3	13,6%	5	6,7%
• Exitus	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	14	14,4%	5	22,7%	9	12,0%
• Ausgang unbekannt	26	26,8%	4	18,2%	22	29,3%
• Gesamt	97		22		75	

gen. Der Zusammenhang mit der Hepatitis-B-Impfung wurde als unwahrscheinlich bewertet. In den anderen Fällen war der kausale Zusammenhang mit der Impfung wegen fehlender valider wissenschaftlicher Daten nicht beurteilbar.

🕒 In der Mehrzahl der dem PEI gemeldeten Verdachtsfälle wurde der Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Erkrankung als unwahrscheinlich bewertet

Andere gemeldete Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aus dem autoimmunologischen Formenkreis waren Lupus erythematodes ($n=7$)

nach HBV- ($n=6$) und Influenza-Impfung ($n=1$) sowie rheumatoide Arthritis ($n=5$) nach HBV-, HAV-HBV- und Typhus-Impfung bzw. nach Sechsfachimpfung. Da umfangreiche wissenschaftliche Studien zu diesem Themenkomplex fehlen, war der kausale Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilbar. Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) mit bleibendem Schaden wurde in 3 Fällen berichtet, zweimal nach Gripeschutzimpfung, einmal nach HBV-Impfung. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung wurde vom PEI in allen 3 Fällen als möglich bewertet. Des Weiteren wurden in 8 Fällen im kausalen Zusammenhang mit einer Impfung Lokalre-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ausgang der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen nach Altersgruppen						
Ausgang	Gesamtzahl [%]		IfSG [%]		Andere Meldequellen [%]	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Erwachsenen (18–59 Jahre) (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	539	46,2%	158	49,7%	381	44,9%
• Bleibender Schaden	40	3,4%	7	2,2%	33	3,9%
• Exitus	7	0,6%	1	0,3%	6	0,7%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	215	18,4%	81	25,5%	134	15,8%
• Ausgang unbekannt	365	31,3%	71	22,3%	294	34,7%
• Gesamt	1166		318		848	
<i>Unerwünschte Ereignisse bei Erwachsenen (ab 60 Jahre) (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	165	43,6%	39	36,8%	126	39,6%
• Bleibender Schaden	11	2,6%	3	2,8%	8	2,5%
• Exitus	15	3,5%	4	3,8%	11	3,5%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	75	17,7%	31	29,2%	44	13,8%
• Ausgang unbekannt	158	37,3%	29	27,3%	129	40,6%
• Gesamt	424		106		318	
<i>Unerwünschte Ereignisse ohne Altersangaben im Zeitraum (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	78	32,1%	11	61,1%	67	29,8%
• Bleibender Schaden	6	2,5%	1	5,6%	5	2,2%
• Exitus	1	0,4%	0	0,0%	1	0,4%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	26	10,7%	4	22,2%	22	9,8%
• Ausgang unbekannt	132	54,3%	2	11,1%	130	57,8%
• Gesamt	243		18		225	
<i>Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse (Mehrfachnennung möglich)</i>						
• Restitutio ad integrum	1680	50,5%	524	55,3%	1156	48,6%
• Bleibender Schaden	133	4,0%	40	4,2%	93	3,9%
• Exitus	53	1,6%	12	1,3%	41	1,7%
• Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	493	14,8%	187	19,8%	306	12,9%
• Ausgang unbekannt	969	29,1%	184	19,4%	785	33,0%
• Gesamt	3.328		947		2.381	100,0%

aktionen, z. B. Abszess und Ulzerationen, mitgeteilt, die narbig abheilten.

Zusätzlich wurden in 5 Fällen Infektionen als Ursache einer dauerhaften Schädigung genannt. Diese traten zufällig nach einer Impfung auf, waren aber nicht auf die Impfung selbst zurückzuführen. 8 weitere Impfungen erlitten keine Impfreaktion, sondern hatten ein angeborenes Leiden, z. B. einen angeborenen Herzfehler, eine Mikrozephalie etc.

Weiterhin wurde für unterschiedliche Impfstoffe in jeweils einem oder 2 Fällen über ein großes Spektrum anderer Erkrankungen und Symptome, die einen bleibenden Schaden hinterlassen haben, berichtet. Darunter finden sich Erkrankungen bzw.

Gesundheitsstörungen wie eine akute lymphatische Leukämie, Schielen, Hodentorsion mit Entfernung des Hodens, Hirninfarkt, Hyperinsulinismus, Myokarditis, Makuladegeneration, Innenohrschwerhörigkeit, Colitis ulcerosa, akute disseminierende Enzephalomyelitis (ADEM) etc. Als isolierte Einzelfälle konstituieren sie im Rahmen der Beurteilung der Arzneimittelsicherheit von Impfstoffen kein Signal. Vielmehr ist davon auszugehen, dass koinzident über Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen berichtet wird.

Diskussion

Meldeverpflichtung nach dem IfSG

Die deutlich geringere Anzahl der Meldungen von Verdachtsfällen einer Impfkomplication nach IfSG im Vergleich zur Anzahl der Meldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen, die das PEI von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer und den Arzneimittelkommissionen erhielt, zeigt, wie wichtig der Beitrag Letzterer für die Arzneimittelsicherheit von Impfstoffen ist. Sie weist aber auch darauf hin, dass die im IfSG verankerte Meldeverpflichtung noch nicht allen Ärzten bekannt ist. Deutlich wurden unterschiedliche Meldeverhalten: Wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Impfkomplication bei Erwachsenen überwiegend über andere Meldewege gemeldet, liegt der Anteil von Meldungen nach IfSG im Säuglings- und Kindesalter bei ca. einem Drittel. Vergleichende Analysen der Meldedaten bezüglich der Altersgruppenverteilung lassen vermuten, dass Kinderärzten die Meldeverpflichtung nach IfSG noch eher bekannt ist und sie diese aufgrund ihrer herausragenden Stellung in der Umsetzung von Impfprogrammen auch teilweise wahrnehmen. Bei Jugendlichen wird vergleichsweise seltener der Verdacht auf eine Impfkomplication gemeldet. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass gerade diese Altersgruppe möglicherweise besonders schlecht von Impfungen erreicht wird, auch wenn die STIKO wichtige Auffrischungsimpfungen in dieser Gruppe empfiehlt.

Die im Infektionsschutzgesetz verankerte Meldepflicht von Verdachtsfällen einer Impfkomplication ist noch immer nicht allen Ärzten bekannt

Obwohl das PEI in vielen Fällen weitere Recherchen und Nachfragen durchführte, war bei einem hohen Prozentsatz der Berichte von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer sowie der Arzneimittelkommission keine abschließende Bewertung des Ausgangs der unerwünschten Reaktion möglich. Bei den Meldungen nach dem IfSG war dieser Anteil etwas geringer. Dies mag damit zusammenhängen, dass einzelne Gesundheitsämter den Meldungen in

Tabelle 2

Gesamtzahl der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen für den Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 nach einzelnen Impfungen, Impfkomplicationen und Altersgruppen

Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt
Säuglinge		Kleinkinder 1–6 Jahre		Schulkinder 7–14 Jahre		Jugendliche 15–17 Jahre	
BCG	1	DT	10	BCG	1	FSME	17
DPT	1	DT, IPV	1	DT	2	Gelbf	1
DPTw, HIB	1	DTP, HIB, OPV	1	DT, OPV	2	HAV	2
DT	2	DTPa	14	DTPa	1	HAV-HBV, Td	1
DT, HIB	1	DTPa, HIP, OPV	2	DTPa-IPV-HIB	1	HAV-HBV, Td-IPV	1
DT, OPV	2	DTPa-IPV	3	DTPa-IPV-HIB-HBV	3	HBV	12
DT, Pw	1	DTPa-IPV, HIB-HBV	3	FSME	61	HBV, FSME	4
DT-IPV-HIB	1	DTPa-IPV-HIB	55	FSME, INF	2	HBV, Td	3
DTPa	9	DTPa-IPV-HIB, HBV	46	FSME, INF, Td	1	HBV-HAV	10
DTPa-IPV	1	DTPa-IPV-HIB, MMR	3	FSME, MMR	1	HBV-HAV, Pa	1
DTPa-IPV, HIB	1	DTPa-IPV-HIB, Pn7	1	FSME, T	1	INF	4
DTPa-IPV, HIB-HBV	5	DTPa-IPV-HIB-HBV	140	HAV-HBV	11	MM	1
DTPa-IPV-HBV, HIB	1	DTPa-IPV-HIB-HBV, FSME	3	HAV-HBV, FSME	1	MMR	6
DTPa-IPV-HIB	45	DTPa-IPV-HIB-HBV, INF	1	HBV	36	Pa	5
DTPa-IPV-HIB, HBV	10	DTPa-IPV-HIB-HBV, MMR	10	HBV, MMR	3	Pa, röt	1
DTPa-IPV-HIB, MenC	1	DTPa-IPV-HIB-HBV, MMR, Pn7	1	HBV, Pa	2	Pn	1
DTPa-IPV-HIB, OPV	1	DTPa-IPV-HIB-HBV, Pn7	4	HBV, Td-IPV	4	Pn, INF	2
DTPa-IPV-HIB, Pn7	3	DTP-HIB, OPV	1	HBV, DTP	1	Pocken	1
DTPa-IPV-HIB-HBV	283	DTPw-Polio	1	HBV, TdPa	1	Rabies	1
DTPa-IPV-HIB-HBV, FSME	1	FSME	41	IHB	2	T	4
DTPa-IPV-HIB-HBV, MMR	5	FSME, MMR	1	INF	6	Td	4
DTPa-IPV-HIB-HBV, Pn7	24	Gelb, MenC	1	INF, Pn	1	Td, Pa	1
DTPw	1	HAV	5	IPV	9	Tdpa-IPV	4
FSME	2	HAV-HBV	6	Mas	1	Td-IPV	4
FSME, MMR	1	HAV-HBV, MMR	1	Men AC	1	TdPa	1
HBV	5	HAV-HBV, Td-IPV	1	Men C	2	Ty	2
HIB	1	HBV	25	MMR	30	Ty, Td-IPV	1
INF	2	HBV, INF	1	MMR, Pa	1	Va	2
IPV	1	HBV, MMR	2	MMR, Pn	1		
Mas	4	HBV, TD	2	MMR, Td	2		
Men C	2	HIB	1	OPV	1		
MM	1	HIB, DTP, IPV	2	Pa	15		
MMR	25	HIB-HBV	2	Pa, Td	1		
OPV	2	INF	12	Pn	7		
OPV, DTPw	1	IPV	3	Rabies	1		
Pa	1	Mas	8	Rö	1		
Pa, HIB	1	Men ACWY	1	T	3		
Pn7	17	MM	5	Td	21		
Td	1	MM, Rö	1	Td-IPV	1		
Td, OPV, HIB	1	MMR	168	TdPa	5		
Td, Td-IPV	1	MMR, DTPa	1	Tdpa-IPV	17		
		MMR, FSME.	1	Tdpa-IPV, HBV	1		

Tabelle 2 (Fortsetzung 1)

Gesamtzahl der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen für den Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 nach einzelnen Impfungen, Impfkomplicationen und Altersgruppen

Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt
		MMR, HAV	1	Va	1		
		MMR, Td	2				
		Mum	2				
		OPV	5				
		Pa	2				
		Pn, INF	1				
		Pn7	7				
		Pocken	1				
		Rabies	1				
		T	5				
		TD	32				
		Td-IPV	5				
		Tdpa	1				
		Tdpa-IPV	3				
		Va	2				
Summe	470	Summe	661	Summe	266	Summe	97
Erwachsene 18–59 Jahre		Erwachsene ab 60 Jahre		Keine Altersangabe			
BCG	4	BCG	1	Chol	1		
D	9	D	3	D, IPV	1		
D, INF	1	FSME	44	DTPa	1		
D, IPV	2	FSME, D	1	DTPa, Men	1		
DPT	1	FSME, Rabies	1	DTPa-HIB	1		
DPT, OPV	1	Gelbf	2	DTPa-IPV	1		
DTPa-IPV-HIB-HBV	1	HAV	2	DTPa-IPV-HIB	9		
FSME	202	HAV, T	1	DTPa-IPV-HIB, HBV	3		
FSME, D	1	HAV-HBV	5	DTPa-IPV-HIB-HBV	27		
FSME, HAV	1	HAV-HBV, Gelbf	1	FSME	10		
FSME, HAV, IPV	1	HAV-HBV, Ty	1	FSME, INF	19		
FSME, HAV-HBV	3	HBV	10	HAV	2		
FSME, HBV, D, Ty	1	INF	201	HAV-HBV	27		
FSME, HBV	1	INF, FSME	1	HAV-HBV, D	1		
FSME, MMR, Td	1	INF, HAV-HBV	1	HAV-HBV, HBV	1		
FSME, Td	1	INF, Pn	16	HAV-HBV, Td	1		
FSME, Td-IPV	1	INF, T	1	HBV	17		
FSME, Tdpa-IPV	3	IPV	2	INF	15		
Gelbf	9	Pn	73	INF, Pn	34		
Gelbf, Chol	1	Pn, Td, IPV	1	IPV	1		
HAV	41	Pocken	1	Mas	1		
HAV, Gelbf	2	Rabies	1	MM	13		
HAV, HBV	1	T	13	MMR	8		
HAV, IPV	1	Td	31	Mu	3		
HAV, IPV, D	1	Td, IPV	1	OPV, Mas	1		
HAV, MenC, Gelbf	1	TdIPV	8	Pa			1

Tabelle 2 (Fortsetzung 2)

Gesamtzahl der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen für den Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 nach einzelnen Impfungen, Impfkomplicationen und Altersgruppen

Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt
HAV, Pa	2	Ty	1	Pa, HBV			1
HAV, Pn	1			Pn			12
HAV, Td-IPV	2			Pn, HIB, HBV, DTP			1
HAV-HBV	140			Pn7			2
HAV-HBV, FSME	2			Rabies			2
HAV-HBV, FSME, Td-IPV	1			Rö			1
HAV-HBV, Gelbf	3			T			6
HAV-HBV, HAV, HBV	2			Td			19
HAV-HBV, INF	2						
HAV-HBV, IPV	1						
HAV-HBV, IPV, Td	1						
HAV-HBV, Men AC, MMR, Yf	1						
HAV-HBV, Rabies	1						
HAV-HBV, Td	2						
HAV-HBV, Td-IPV	6						
HAV-HBV, Ty	3						
HAV-HBV, Va	1						
HBV	115						
HBV, HAV, Gelbf	1						
HBV, Inf	1						
HBV, IPV	1						
HBV, MMR	2						
HBV, Td	1						
HBV, Tdipv	2						
HBV, Ty	1						
HIB	1						
INF	220						
INF, Pn	8						
INF, Pn, Td	1						
INF, Pn, Td-IPV	1						
INF, T	1						
INF, Td	1						
INF, Td-IPV	2						
IPV	15						
IPV, Td	4						
IPV, Ty, Yf	1						
Mas	1						
Men ACWY	2						
MenC	1						
MMR	13						
MMR, Td, Pa	1						
OPV	4						

Tabelle 2 (Fortsetzung 3)

Gesamtzahl der Verdachtsmeldungen einer Impfkomplication nach IfSG und aus anderen Meldequellen für den Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003 nach einzelnen Impfungen, Impfkomplicationen und Altersgruppen

Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt	Impfung	Gesamt
Pa	5						
Pn	26						
Pn, IPV, FSME, Td	1						
Pock	2						
Rabies	21						
Rö	4						
T	39						
Td	120						
Td, IPV	6						
Td, Men ACWY	1						
Td, OPV	2						
Td, Ty	1						
Tdap-IPV	6						
Td-IPV	49						
Td-IPV, Gelb	1						
TdPa	6						
Tdpa-IPV, Pn	1						
Ty	4						
Ty, Gelbf, OPV, Rabies	1						
Ty, Men	1						
Va	6						
Summe	1167	Summe	424	Summe			244

BCG Bacille-Calmette-Guerin-Impfung, Chol Cholera-Vakzine, D Diphtherietoxoid, FSME Frühsommer-Meningoenzephalitis-Vakzine, HAV Hepatitis-A-Vakzine, HBV Hepatitis-B-Vakzine, Hib Haemophilus-influenzae-Typb-Vakzine, INF Influenza-Vakzine, IPV inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine, OPV orale Poliomyelitis-Vakzine, Pa azelluläres Pertussisantigen (pa mit reduziertem Antigengehalt), Pw Pertussisganzkeim-Antigen, Td Tetanus-Diphtherie-Vakzine mit verringerter Diphtheriekomponente, T Tetanustoxoid, Ty Typhus-Vakzine, Gebf Gelbfieberimpfstoff, MMR Masern-Mumps-Röteln-Impfung, Pn Pneumokokkenimpfung, Pn7 konjugierter/valenter Pneumokokkenimpfstoff, MenC Meningokokken-C-Vakzine, Va Varizellen-Vakzine.

tensiv nachgegangen sind. Im Rahmen des § 11 IfSG kommt den Gesundheitsämtern eine Schlüsselstellung zu. Sie sind neben der Beratung auch für die Recherche und zeitnahe Abklärung des Verdachts einer Impfkomplication verantwortlich. Allerdings sind auch die Gesundheitsämter auf die Kooperation der Fachkreise angewiesen.

Um die Meldebereitschaft der Ärzteschaft zu erhöhen, ist eine vermehrte Aufklärungsarbeit durch alle beteiligten Stellen notwendig. Im Sinne des Impfgedankens sollten Behörden und die Ärzteschaft hier eng zusammenarbeiten. Da die Unte-

rerfassung der Meldungen von Impfkomplicationen nicht bekannt oder abzuschätzen ist und keine Daten zu verabreichten Impfungen als Nenner vorliegen, kann keine Aussage über die Häufigkeit bestimmter unerwünschter Reaktionen gemacht werden. Die Meldungen aus der Spontanerfassung können nur dazu dienen, frühzeitig Signale zu generieren. Es ist zu erwarten, dass die Untererfassung umso höher ist, je größer der Abstand zwischen der Impfung und dem Auftreten der Nebenwirkung und je bekannter die gemeldete Impfkomplication ist. Angesichts der großen Anzahl verabreichter Impfstoffdosen

ist mit koinzidenten Ereignissen zu rechnen, wie die detaillierte Analyse der vorgestellten Fallberichte zeigt. Diese Limitierung ist auch anderen Spontanerfassungssystemen wie dem VAERS-System in den USA eigen [2]. Es darf nicht voreilig von der Tatsache der Meldung auf das Vorliegen einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication geschlossen werden. Dennoch ist die Meldung von Verdachtsfällen wichtig, da auf diese Weise bisher unbekannt und/oder sehr seltene Nebenwirkungen erkannt werden können. Zur Generierung von Signalen ist daher erwünscht, dass auch Gesundheitsstörungen gemel-

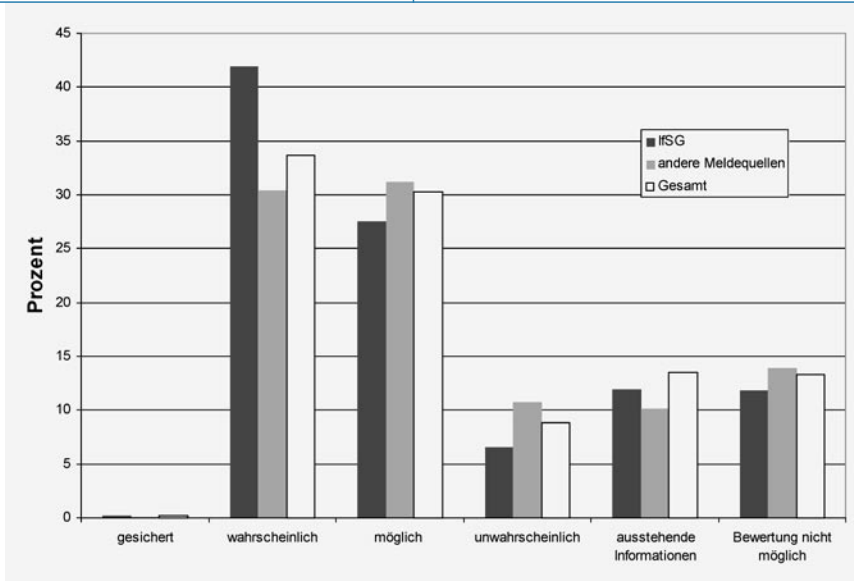


Abb. 5 ▲ Bewertung der Kausalität der Impfreaktionen (alle Altersgruppen) in Prozent

det werden, die zwar in einem zeitlichen, nicht jedoch in einem gesicherten kausalen Zusammenhang mit einer Impfung stehen. Die Überprüfung eines Signals ist allerdings zumeist nur im Rahmen gut geplanter Studien möglich.

Hexavalente Impfstoffe

In der Altersklasse der Säuglinge und Kleinkinder entfallen die meisten Meldungen auf die beiden hexavalenten Impfstoffe ($n=488$), da diese seit 2001 überwiegend verimpft werden. Seit ihrer Zulassung sind von ihnen in Deutschland bis zum Stichtag ca. 7,2 Millionen Dosen in den Verkehr gebracht worden. Sie unterscheiden sich in ihrem Nebenwirkungsprofil, das in den SOC dargestellt ist, qualitativ nicht grundsätzlich voneinander bzw. von anderen Impfstoffen [3]. So werden am häufigsten Allgemeinreaktionen gemeldet, gefolgt von neurologischen Reaktionen (hier insbesondere Fieberkrämpfe). Allerdings sind die Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen zahlreicher als nach den Vorläuferimpfstoffen (interne Auswertung des PEI). Von der erhöhten Meldehäufigkeit auf eine erhöhte Inzidenz der Nebenwirkungen zu schließen, ist jedoch nicht möglich. Die höhere Melderate mag durch die gesteigerte Aufmerksamkeit der Fachkreise und der Öffentlichkeit gegenüber den beiden im Oktober 2000 zugelassenen neuen Impfstoffen bedingt sein (reporting bias).

Plötzlicher Kindstod und plötzlicher Tod bei Kindern im zweiten Lebensjahr

Besondere Aufmerksamkeit haben jüngst Meldungen über Fälle eines plötzlichen unerwarteten Todes (Sudden Unexpected Death; SUD) und plötzlichen Kindstodes (Sudden Infant Death Syndrome; SIDS) im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von hexavalenten Impfstoffen erlangt [4]. Da deren Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte, ist die European Medicinal Agency (EMA) in London und ihr wissenschaftliches Gremium die für diese Impfstoffe zuständige Agentur. Eine statistische Analyse, in der die Anzahl von in Deutschland berichteten Todesfällen innerhalb von 48 Stunden nach Gabe von hexavalenten Impfstoffen mit der Zahl der Todesfälle, die zufällig im gleichen Zeitraum zu erwarten gewesen wäre (observed versus expected) verglichen wurde, ergab kein Signal für SIDS/SUD im ersten Lebensjahr (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf>). Die beobachtete Anzahl von 3 SUD-Fällen im zweiten Lebensjahr innerhalb von 48 Stunden nach Impfstoffgabe überstieg nach dieser Berechnung jedoch die Zahl der zu erwartenden Fälle für einen der beiden Impfstoffe. Das Signal basiert aber nur auf 3 Meldungen im Zeitraum von 1.1.2000 bis zum 31.12.2003. Ein weiterer möglicher SUD im zweiten Lebensjahr wird derzeit von externen Experten begut-

achtet. Initial wurde als Todesursache eine interstitielle Pneumonie beschrieben. Die Basis für die epidemiologische Analyse war die SUD-Sterblichkeitsrate in Deutschland gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes. Da die primären Daten der Todesursachenstatistik bei den nicht obduzierten Kindern gesichert sind, unterliegen auch die genannten Berechnungen zahlreichen Unsicherheiten. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die zeitnah zur Impfung beobachteten SIDS- und SUD-Fälle nur zufällig aufgetreten sind. Bisher fehlt eine plausible biologische Erklärung für einen kausalen Zusammenhang zwischen den Impfungen und dem Tod der Kinder. Das wissenschaftliche Gremium der EMA kam nach ausführlichen Diskussionen über diese Daten zu dem Schluss, dass das beobachtete Signal lediglich einen Verdacht darstellt. Weitere Studien sind notwendig um festzustellen, ob bei Verwendung des Impfstoffes tatsächlich ein Risiko besteht.

In Industrieländern ist SIDS die häufigste Todesursache von Säuglingen nach Ablauf der Neugeburtperiode. Betroffen sind vor allem Säuglinge zwischen dem zweiten und fünften Lebensmonat. In diesem Alter wird aber nach den Empfehlungen der STIKO auch geimpft, sodass ein zufälliges Zusammentreffen beider Ereignisse zu erwarten ist. Zur Frage nach einem Zusammenhang zwischen Impfungen und SIDS sind mehrere große Studien durchgeführt worden [5, 6]. Das Institute of Medicine (IOM) hat erst jüngst gefolgert, dass es keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen SIDS und einigen Impfstoffen gäbe, dass ein solcher aber bei anderen Impfungen wegen mangelnder Datenlage weder belegt noch abgelehnt werden könnte [7].

Diabetes mellitus Typ 1 und Kinderimpfungen

In den letzten Jahrzehnten wurde wiederholt über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Impfungen diskutiert. Eine detaillierte Auswertung der wissenschaftlichen Daten ergab, dass für keinen der vielen bisher untersuchten Kinderimpfstoffe ein solcher Zusammenhang, d. h. ein erhöhtes Risiko für die

Entwicklung eines Diabetes Typ I hergestellt werden konnte (Übersicht bei [8, 9]).

Krampfanfälle nach Impfungen

Krampfanfälle wurden nach verschiedensten Impfungen, z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln und Poliomyelitis, beobachtet. 4% aller Kinder unter 6 Jahren erleben mindestens einmal ein Krampfergebnis, mehr als die Hälfte dieser Ereignisse sind Fieberkrämpfe. Ein durch eine Schutzimpfung hervorgerufener Temperaturanstieg kann einen Fieberkrampf, der eine günstige Prognose hat, hervorrufen. Bislang ist wissenschaftlich nicht belegt, dass Schutzimpfungen auch Krampfleiden auslösen können. Die Erstmanifestation einer Epilepsie kann selbstverständlich zeitlich koinzident mit einer Schutzimpfung auftreten [10].

Multiple Sklerose und Hepatitis-B-Impfung

Meldungen über die Erstmanifestation und Schubauslösung der multiplen Sklerose im zeitlichen Zusammenhang mit Hepatitis-B-Impfungen Mitte der 1990er-Jahre führten zu hitzigen Debatten insbesondere in Frankreich und in den USA. Seither wurden mehrere epidemiologische Studien zu dieser Thematik durchgeführt. Bisher sind die Ergebnisse von 8 Studien publiziert worden, 2 Studien sind unveröffentlicht (Übersicht bei [11]). In einer der publizierten Studien zeigt sich im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung ein etwas erhöhtes Risiko für MS-Erkrankungen [OR 3,1 (1,5–6,3)] [12]. In den anderen Studien konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht beobachtet werden.

Guillain-Barré-Syndrom und Influenza-Impfung

Nach einer Massenimpfkampagne in den USA im Jahr 1976 gegen die Schweine-Influenza (swine flu virus) wurde im Zusammenhang mit der Impfung über ein gehäuftes Vorkommen von GBS berichtet. 1998 berichteten Lasky et al. [13] über einen geringfügigen Anstieg der GBS-Inzidenz im Rahmen von Influenza-Impfkampagnen. Es wurden 1–2 zusätzliche GBS-

Fälle auf 1 Millionen geimpfte Personen kalkuliert.

Gelenkerkrankungen und Impfungen

Arthritis ist eine bekannte, vorübergehende Komplikation der Rötelnimpfung. Einzelfälle einer Arthritis sind auch nach einer Hepatitis-B-Impfung veröffentlicht worden. Es wurde die Frage gestellt, ob Impfungen eine rheumatoide Arthritis auslösen könnten. Untersuchungen zu diesem Thema ergaben divergente und bisher wenig überzeugende Resultate (Übersicht bei [14]).

Risiko des Impfens

Viele Menschen scheinen der Ansicht zu sein, dass Infektionskrankheiten im Zeitalter der modernen Medizin keine ernsthafte Bedrohung mehr darstellen. Die Mehrzahl der in früheren Zeiten häufigen und gefürchteten Infektionen sind in der Tat selten geworden, was hauptsächlich als Erfolg ausgedehnter Impfkampagnen zu werten ist. Am Beispiel der Diphtherie-Epidemie zwischen 1990 und 1998 in den Nachfolgestaaten der ehemaligen UDSSR zeigt sich jedoch, wie schnell sich bei einer reduzierten Durchimpfungsrates längst überwunden geglaubte Infektionskrankheiten wieder ausbreiten können [15].

➤ Bei einer abnehmenden Durchimpfungsrates breiten sich längst überwunden geglaubte Infektionskrankheiten schnell wieder aus

Paradoxerweise sind es gerade die Erfolge einer Schutzimpfung, die die Öffentlichkeit zunehmend die vormaligen Risiken von Infektionskrankheiten für die Gesundheit vergessen lassen und zu einer zunehmenden kritischen Bewertung der Impfung führen. Eine wichtige Frage ist natürlich die Sicherheit der Impfstoffe. Fortschritte bei ihrer Entwicklung, Herstellung und Kontrolle tragen zur zunehmenden Sicherheit und Verträglichkeit bei. Aber auch moderne Vakzine sind nicht vollständig frei von Nebenwirkungen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zwischen Erkrankungen und Sympto-

men, bei denen ein Kausalzusammenhang mit einer Impfung evident oder doch zumindest plausibel ist, Erkrankungen ohne Evidenz für einen Kausalzusammenhang mit der Impfung und unbewiesenen Hypothesen zu unterscheiden. Bei der Bewertung von Arzneimitteln muss der Nutzen stets das Risiko überwiegen. Bei Impfstoffen, die der Prophylaxe dienen und in der Regel Gesunden verabreicht werden, ist die Messlatte hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses noch höher anzusetzen als bei konventionellen Arzneimitteln. In der Tat weisen die Meldungen an das PEI darauf hin, dass Impfstoffe zu den sichersten Arzneimitteln gehören. Impfkomplicationen, z. B. GBS nach Influenza-Impfung und vorübergehende Thrombozytopenien nach MMR-Impfung, sind Raritäten. Zusammenfassend lässt sich folgern:

- Dem PEI wurde mit den vorhandenen Meldeverpflichtungen ein wichtiges Werkzeug zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit in die Hand gegeben, das Signale über mögliche Risiken generieren kann. Diese Signale müssen jedoch zumeist in weiteren Untersuchungen, z. B. in kontrollierten Studien oder epidemiologischen Erhebungen, abgeklärt werden.
- Die Häufigkeit von Komplikationen (Inzidenz) im Zusammenhang mit Impfungen lässt sich wegen fehlender Bezugsgrößen und weiterer Unbekanntes, wie dem so genannten Underreporting und qualitativen Verzerrungen (reporting bias), nicht berechnen.
- Fragen, die auf Basis des aktuellen Wissensstandes nicht hinreichend zu beantworten sind, verpflichten zu sorgfältigen Studien, um eine größtmögliche Sicherheit der Impfstoffe gewährleisten zu können.
- Eine Aufklärung über die Notwendigkeit, den Nutzen und die Grenzen der Erfassung des Verdachtes auf Komplikationen im Rahmen von Impfungen kann helfen, das Meldeverhalten zu verbessern.
- Im Rahmen zukünftiger Bewertungen und der Risikokommunikation sind zusätzlich Tools zur epidemiologischen Überwachung des Auftretens von möglichen Impfkomplicationen zu etablieren.

Korrespondierender Autor

Dr. B. Keller-Stanislawski

Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln
und Medizinprodukten, Paul-Ehrlich-Institut,
Postfach 1740, 63207 Langen
E-Mail: kelbr@pei.de

Literatur

1. Council For International Organisation Of Medical Science (1997) Basic requirements for the use of terms reporting adverse drug reactions. WHO headquarters, Geneva, Switzerland, June 4–5, Pharmacoepidemiol Drug Safety 6 (3):203–211
2. Zhouh W, Pool V, Iskander JK et al. (2003) Surveillance for safety after immunization: event reporting system (VAERS)-United States. MMWR 52 (ss01): 1–24
3. Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2001) Auswertungen von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45: 344–354
4. Keller-Stanislawski B, Löwer J (2003) Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit Sechsfachimpfung. Kinder Jugendarzt 34: 608–613
5. Jonville-Bera AP, Autret-Lecra E, Barbeillon F et al. (2001) Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status- a case control study. B J Clin Pharm 51 (3): 271–276
6. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW et al. (2001) The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy, case-control study. BMJ 322: 7290
7. Institute of Medicine: Immunization Safety Review (2003) Vaccinations and sudden unexpected death in infancy. <http://www.iom.edu/report.asp?id=5391>
8. Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2001) Existiert ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes-mellitus bei Kindern. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44: 613–618
9. Jefferson T, Demicelli V (1998) No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. J Epidemiol Community Health 52: 674–675
10. Quast U (1999) Impfkomplicationen. Hippokrates, Stuttgart
11. Demicheli V, Rivetti A, Pietranonji CDI et al. (2003) Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: Evidence from a systemic review. J Vir Hep 10: 343–344
12. Hernan MA, Jick S, Olek M, Jick H (2004) Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Neurology 63: 838–842
13. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. (1998) The Guillain-Barre Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. NEJM 339: 1797–1801
14. Shoenfeld Y, Aron-Moar A (2000) Vaccination and autoimmunity-vaccinosis: a dangerous liaison? J Autoimmunity 14: 1–10
15. Dittmann S (2002) Risiko des Impfens und das noch größere Risiko, nicht geimpft zu sein. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45: 316–322

DIN Deutsches Institut für Normung e.V.
(Hrsg.)

Toxikologische Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakprodukte

Ein Leitfaden

Berlin Wien Zürich: Beuth Verlag 2004, 18 S.,
(ISBN 3-410-15856-1)

In den westlichen Industrieländern ist der Tabakkonsum das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache der vorzeitigen Sterblichkeit. Allein in Deutschland sterben jedes Jahr mehr als 100.000 Menschen an den Folgen Tabak-assoziiierter Krankheiten, insbesondere Herz-Kreislaufkrankheiten, Atemwegserkrankungen und bösartige Neubildungen. Eine nachhaltige Senkung des Tabakkonsums stellt deshalb ein vorrangiges gesundheitspolitisches Ziel dar. Zu dessen Umsetzung bedarf es ein Bündel an Maßnahmen, das neben verhaltensbezogenen Interventionen auch eine wirksame Tabakkontrollpolitik einschließt. Vor diesem Hintergrund ist die am 5. Juni 2001 vom Europäischen Parlament verabschiedete Richtlinie 2001/37/EG über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen zu sehen, die u.a. Angaben über Zusatzstoffe in Tabakprodukten und deren toxikologische Bewertung fordert. Um die nationale Umsetzung der Richtlinie zu unterstützen, wurde vom Arbeitskreis „Toxikologie von Additiven“ des Arbeitsausschusses „Tabak- und Tabakrauchanalyse“ ein Leitfaden erarbeitet, der nun vom Deutschen Institut für Normung e.V. veröffentlicht worden ist.

Der Leitfaden befasst sich mit den Möglichkeiten der Bereitstellung aussagekräftiger toxikologischer Daten über die mehr als 500 bekannten Zusatzstoffe in Tabakerzeugnissen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Verbrennungsprodukten, weil es sich in den meisten Fällen um gängige Lebensmittelzusatzstoffe handelt, die in unverbrannter Form als unbedenklich gelten können. In anderen Zusammenhängen bewährte toxikologische Testsysteme werden dargestellt und hinsichtlich ihrer Eignung zur Überprüfung der biologischen Aktivität von Tabakrauch bewertet. Ausgehend von der Bestandsaufnahme werden

unter Berücksichtigung der spezifischen chemischen und biologischen Eigenschaften des Tabakrauchs die Grundzüge einer Testmatrix entwickelt, mit nativem Hauptstromrauch als Prüfagens und In-vitro-Systemen als hauptsächlichen Testverfahren. Empfohlen wird eine prinzip-basierte Testung, die Dosis-Wirkungsbeziehungen der Additive auf einer Referenzzigarette oder auch Referenzzigaretten-Typen prüft. Da die schädigende Wirkung des Tabakrauchs weitgehend bekannt ist, kommt es für die toxikologische Bewertung der Zusatzstoffe ausschließlich auf die Frage an, ob diese zu einer Verschlechterung der biologischen Eigenschaften des Prüfagens führen.

Indem der Leitfaden den gegenwärtigen Stand der Technik dokumentiert und Ansätze für eine Teststrategie skizziert, wird der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Normen für die Erhebung und Bewertung toxikologischer Daten über Zusatzstoffe in Tabakprodukten geschaffen. Da es in Deutschland bislang keine verbindlichen Richtlinien zu diesem Bereich gibt, ist der Leitfaden sowohl für die Wirtschaft als auch für die staatlichen Überwachungsinstitutionen von grundlegender Bedeutung.

Thomas Lampert (Berlin)