

Auswertung der Meldungen von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz

Zusammenfassung

Am 1.1.2001 trat das Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Kraft. In § 6 Abs. 1 Nr. 3 sind erstmals Meldeverpflichtungen des Verdachtes einer über das übliche Ausmaß hinausgehenden Impfreaktion gesetzlich geregelt. Die Meldungen werden im Paul-Ehrlich-Institut zentral erfasst und wissenschaftlich bewertet. Im Zeitraum vom 1.1.2001 bis 19.10.2001 wurden insgesamt 236 Verdachtsfälle gemeldet. 44,1% der Meldungen betrafen Kinder im Alter von 0 bis elf Jahren, 6,8% Jugendliche im Alter von zwölf bis 18 Jahren und 48,7% Erwachsene. Zwei Todesfälle wurden berichtet. In neun Berichten wurde ein bleibender Gesundheitsschaden mitgeteilt. In keinem der letztgenannten Fälle konnte jedoch ein Zusammenhang mit der Impfung hergestellt werden. Die Zahl der nach dem IfSG gemeldeten Verdachtsfälle war im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Meldungen aus anderen Quellen (pharmazeutische Unternehmer, Arzneimittelkommission) geringer. Dies weist darauf hin, dass die seit Anfang 2001 bestehende Meldeverpflichtung noch nicht allen Ärzten bekannt ist. Weitere Anstrengungen sind daher erforderlich, um die Meldefreudigkeit zu steigern und so belastbare Aussagen über Impfkomplicationen in der Diskussion um die Stärkung des Impfgedankens zu erhalten.

Schlüsselwörter

Impfkomplication · Unerwünschtes Ereignis · Infektionsschutzgesetz · Impfung

Methodik

Um die Meldung eines Verdachtsfalles einer Impfkomplication zu vereinfachen und gleichzeitig bundesweit zu vereinheitlichen, ist vom PEI in Absprache mit der Ständigen Impfkommission (STIKO) und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ein entsprechendes Berichtsformblatt entwickelt worden (<http://www.pei.de/uaw/ifsg.htm>). Das Formblatt „Bericht über Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung“ basiert auf den im IfSG im § 9 und § 11 Abs. 2 genannten notwendigen Angaben zur Übermittlung eines Verdachtsfalles. Die STIKO hat Kriterien zur Abgrenzung einer üblichen Impfreaktion und einer Impfkomplication entwickelt. Vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die das übliche Ausmaß nicht überschreiten, und die als Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sind nicht meldepflichtig. Hierzu zählen z. B.:

- ▶ für die Dauer von 1–3 Tagen anhaltende Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle,
- ▶ Fieber unter 39,5° C, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionalen Lymphknoten,
- ▶ im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer 'Impfkrankheit' (1–3 Wochen nach der Impfung), z. B. leichte Parotisschwellung, ein ma-

sern- bzw. varizellenähnliches Exanthem oder leichte Arthralgien nach Verabreichung von Impfstoffen gegen Mumps, Masern, Röteln oder Varizellen, die auf der Basis abgeschwächter Lebendviren hergestellt wurden.

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 Köln bleiben jedoch unberührt.

Im PEI wird jeder Verdachtsfallbericht in einer Nebenwirkungsdatenbank registriert und nach den international akzeptierten Kriterien der WHO (World Health Organisation) bewertet (Übersicht 1). 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 das meldende Gesundheitsamt mit der Bitte um Recherche und Übermittlung weiterer gezielter Informationen kontaktiert. In einigen Fällen ist eine Sichtung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur mittels

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski
Referat für Arzneimittelsicherheit,
Postfach 1740, 63207 Langen,
E-Mail: kelbr@pei.de

B. Keller-Stanislawski · K. Hartmann

Analysis of Reports on Suspected Adverse Vaccine Reactions

Abstract

The German Protection against Infection Act (Infektionsschutzgesetz) came into action on January 1, 2001. Reporting of complications after vaccination became mandatory according to Article 6 No. 3. From January 1, 2001 to October 19, 2001 a total of 236 reports were registered in a central database and analyzed. Age distribution revealed the following pattern: 44.1% of the notifications concerned children from 0 to 11 years of age, 6.8% concerned adolescents and 48.7% concerned adults. Two deaths and nine lasting health damages were reported. For none of the latter adverse events a causal link to vaccination was evident. Compared to other sources of reporting (pharmaceutical companies, drug commissions) a considerable underreporting has to be considered. Efforts to improve the reporting compliance of physicians according to the requirements of the Protection against Infection Act are therefore necessary.

Keywords

Adverse Reactions · Vaccination ·
Protection against Infection Act

Übersicht 1

WHO-Kriterien der Bewertung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung

- 1. Gesichert (certain):** ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte unerwünschte Arzneimittelwirkung (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 (unerwünschte Arzneimittelwirkung), 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 unzureichend, weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.
- 6. Nicht zu beurteilen (unassessible/unclassifiable):** die Datenlage ist zur Beurteilung unzureichend, keine weiteren Daten sind zu erwarten.

Datenbankrecherche zur Bewertung des Einzelfallberichtes notwendig. Die Bewertung der Verdachtsfälle nach IfSG erfolgt durch zwei verschiedene Bewerter. Um die Variabilität der Bewertung zu minimieren, erfolgt sie darüber hinaus nach einer im Paul-Ehrlich-Institut ent-

wickelten Checkliste, mit deren Hilfe insbesondere der zeitliche Verlauf sowie der mögliche pathophysiologische Mechanismus des unerwünschten Ereignisses und mögliche Alternativursachen hinsichtlich Plausibilität geprüft werden [1].

**„Jeder Verdachtsfall auf
Impfkomplikationen wird im
Paul-Ehrlich-Institut in einer
Nebenwirkungsdatenbank
registriert.“**

Die Darstellung erfolgt deskriptiv und bildet den derzeitigen Stand der Meldungen nach § 6 IfSG ab. Um einen Anhaltspunkt zu erhalten, ob Ärzte entsprechend den Verpflichtungen des Infektionsschutzgesetzes melden, wurden die Berichte, die das PEI monatlich erhielt, mit den entsprechenden Meldungen nach § 29 Arzneimittelgesetz (AMG) verglichen. Gemäß AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, ihm bekannt gewordene Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen als Einzelfallbericht innerhalb von 15 Tagen dem PEI anzuzeigen. Von einer schwerwiegenden Nebenwirkung spricht man, wenn sie letal oder lebensbedrohend verläuft, zu dauerhafter Arbeitsunfähigkeit oder einer erheblichen Behinderung führt, eine stationäre Behandlung erfordert bzw. eine solche verlängert. Ärzte melden dem pharmazeutischen Unternehmer Verdachtsfälle spontan und freiwillig. Nach dem Standesrecht sind Ärzte darüber hinaus verpflichtet, der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Köln Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Die AkdÄ ihrerseits übermittelt die Meldungen anonymisiert dem PEI. Der Begriff „schwerwiegende Nebenwirkung“ ist nicht synonym mit dem Begriff der Impfkomplikation nach dem Infektionsschutzgesetz. Insgesamt ist zu erwarten, dass schwerwiegende Nebenwirkungen, die nach dem Arzneimittelgesetz anzuzeigen sind, auch nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig sind. Umgekehrt entsprechen aber nicht alle Impfkomplikationen auch schwerwiegenden Nebenwirkungen. So sind z. B. Fieberreaktionen, die 39,5° C übersteigen, nach den o.g. Kriterien zumeist nicht als „schwerwiegend“ einzustufen. Sie sind daher seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht meldepflichtig. Hinge-

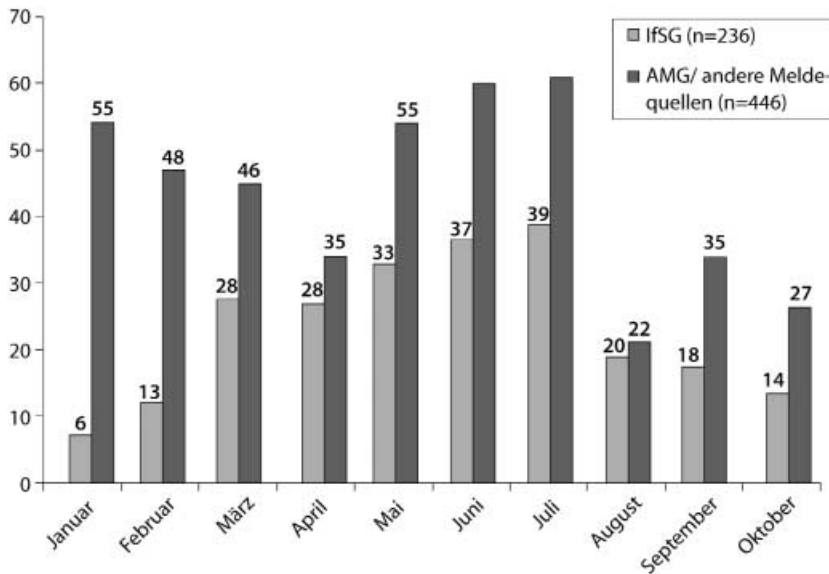


Abb. 1 ▲ Vergleich der Meldungen nach IfSG (Infektionsschutzgesetz) und anderen Meldequellen vom 1.1.2001 bis 19.10.2001 (AMG: Arzneimittelgesetz)

gen ist der Arzt nach dem IfSG verpflichtet, diese Fieberreaktion zu melden.

Zur Darstellung der Impfkomplicationen werden die beobachteten UAW-Symptome den 31 so genannten „System Organ Classes (SOC)“ zugeordnet, die von der WHO im Rahmen der „WHO Adverse Drug Reaction Terminology“ eingeführt wurden [2]. Es wurden sämtliche Symptome/Diagnosen beachtet. Symptome der gleichen SOC (z. B. Dermatitis, Ausschlag), die einem Fall mehrfach zugeordnet wurden, wurden als redundante Information entfernt. Wegen der Vielzahl der verabreichten Impfstoffe und der verhältnismäßig geringen Anzahl von Meldungen zu einem speziellen Impfstoff bzw. einem speziellen Impfantigen wurde auf die Darstellung der Nebenwirkungsprofile einzelner Impfstoffe verzichtet. Es erfolgte vielmehr eine zusammenfassende Betrachtung der Verdachtsfälle von Impfkomplicationen unter Berücksichtigung verschiedener Altersgruppen: Kinder bis einschließlich elf Jahre, Jugendliche von zwölf bis 18 Jahren und Erwachsene. Da die STIKO eine Grundimmunisierung gegen Tetanus (T), Diphtherie (D), Pertussis (Pa), *Hämophilus influenzae* Typ B (HIB), Polio (IPV), Hepatitis B (HBV) und Masern-Mumps-Röteln (MMR) für Kinder in den ersten zwei Lebensjahren empfiehlt, wurde diese Altersgruppe separat ausgewertet. Es wurden alle Meldungen ausgewertet, die dem PEI nach dem 1.1.2001 gemeldet wurden. Die Meldungen umfassen auch

gesundheitliche Schädigungen, die vor diesem Zeitpunkt beobachtet wurden.

Ergebnisse

Im Berichtszeitraum vom 1.1.2001 bis zum 19.10.2001 erhielt das PEI 236 Verdachtsmeldungen auf Impfkomplicationen. Bei 32 Meldungen lag die vermutete Gesundheitsschädigung weit zurück, d. h. sie wurde bereits vor dem 1.1.2001 beobachtet bzw. diagnostiziert. Im Vergleich dazu wurden dem PEI von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer bzw. der Arzneimittelkommissionen 446 Verdachtsfälle zur Kenntnis gegeben (Abb. 1). Die Impfstoffe wurden im Rahmen von Standardimpfungen, Indikationsimpfungen, beruflich erforderlichen Impfungen sowie Reiseimpfungen verabreicht (Tabelle 1). 102 Meldungen betrafen Kinder im Alter von 0 – 11 Jahren, 16 Meldungen Jugendliche und 115 Meldungen Erwachsene (Tabelle 2). Bei der Mehrzahl der Berichte (54,7%) waren die Impfreaktionen vorübergehender Natur. In 13,1% der Fälle war zum Zeitpunkt der Meldung die gesundheitliche Schädigung noch nicht vollständig abgeklungen. Für 65 Meldungen (27,5%) lag kein Bericht über den Ausgang der Komplikation vor. Allerdings ist in diesem Fall bei 22 Meldungen (33,8%) mit einer vollständigen Wiederherstellung der Gesundheit der Impflinge zu rechnen, da sie nur leichte Allgemein- und Lokalreaktionen zeigten, die in der Regel spontan abklin-

gen. In den anderen Fällen ist eine Aussage aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten derzeit nicht möglich. Insbesondere in der Gruppe der erwachsenen Impflinge ist der Anteil der Meldungen mit unbekanntem Ausgang (40,9%) hoch (s. Tabelle 2).

„In keinem dem PEI gemeldeten Fall wurde der Zusammenhang zwischen gesundheitlicher Schädigung und Impfung als gesichert bewertet.“

In der überwiegenden Zahl der Berichte wurde der Zusammenhang zwischen der Impfung und der vermuteten Impfkomplication nach den Kriterien der WHO als zumindest „möglich“ beurteilt. Für 20 Berichte war die Bewertung unter Berücksichtigung des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes nicht möglich. Für weitere 20 Meldungen standen am 19.10.2001 wichtige Daten zur Beurteilung noch aus. In keinem Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der unerwünschten Reaktion und der Impfung als „gesichert“ beurteilt (Tabelle 3).

Verdachtsmeldungen über Todesfälle

Im Rahmen der Meldeverpflichtung gemäß IfSG wurden dem PEI zwei Todesfälle gemeldet (s. Tabelle 2). Der Kausalzusammenhang mit der Impfung wurde jedoch in beiden Fällen als „unwahrscheinlich“ bewertet. Der erste Fall betraf ein 14 Monate altes Kleinkind, das am 6.3.01 mit MMR- und Hepatitis-B-Impfstoff geimpft worden war. Es wurde am 9.3.01 morgens tot unter der Bettdecke aufgefunden. Die anschließende Autopsie ergab, dass das Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit an den Folgen einer beidseitigen, eitrigen Mittelohrentzündung gestorben ist. Am Tag vor der Impfung war vom Hals-Nasen-Ohrenarzt Flüssigkeit in den Mittelohren festgestellt worden. Offenbar ist in einen bestehenden Infekt hineingeimpft worden. Der zweite Bericht betraf einen drei Monate alten Säugling, der drei Tage nach einer Sechsfachimpfung (DTPa-IPV-HIB-HBV) laut Autopsiebericht an einem plötzlichen Kindstod verstarb. Nach der Impfung trat weder Fieber auf noch eine Änderung des Trinkverhaltens. Auch Anzeichen einer Erkrankung wurden von der Kindsmutter nicht festgestellt.

Tabelle 1

Anzahl der Verdachtsmeldungen an das PEI nach einzelnen Impfungen und Impfkombinationen nach Altersgruppen

Kinder 0–2 Jahre		Kinder 3–11 Jahre		Jugendliche		Erwachsene	
Impfung	Anzahl der Meldungen	Impfung	Anzahl der Meldungen	Impfung	Anzahl der Meldungen	Impfung	Anzahl der Meldungen
DTPa-IPV-HIB-HBV	26	HBV	4	FSME	3	FSME	23
DTPa-IPV-HIB+HBV	5	MMR	3	Pa, HBV	2	HBV	19
DTPa-IPV-HIB	10	Td	3	HAV, HBV	2	HAV, HBV	10
DTPa-HIB	2	FSME	3	Influenza	1	Td	14
DTPa-IPV+HIB-HBV	2	Pa	2	HBV	1	Influenza	12
DTPa-IPV-HIB-HBV, MMR	1	Td, IPV, HBV, HIB	1	Typhus	1	Pn	6
DTPa, HBV, IPV, HIB	1	Td-IPV	1	Td-IPV, Typhus	1	Td-IPV	4
DT	1	OPV, Masern	1	IPV, HBV	1	HAV	3
HAV	1	DPaT-HIB	1	Pa, HAV	1	Tollwut	3
HBV	6	Masern	1	Gelbfieber, HAV, HBV	1	IPV	3
HIB	1	Td, MMR	1	Td-IPV	1	D	1
IPV	1	DPaT, HBV	1	Varizellen	1	T	1
HIB-HBV	1	Pneumokokken	1			HAV, Gelbfieber	1
Masern	1	HIB	1			Td, Typhus	1
MM	1	DTPa-IPV	1			OPV	1
MMR	8	DTPa	1			Td-IPV, HAV	1
MMR, HBV	1					Cholera, Gelbfieber	1
Td-IPV	1					Pa	1
Varizellen	1						

Impfung gegen D Diphtherie, T Tetanus, Pa Pertussis, HIB *Hämophilus influenzae Typ B*, HBV Hepatitis B, HAV Hepatitis A, MMR Masern-Mumps-Röteln, FSME Frühsommermeningoenzephalitis, Pn Pneumokokken, Td Tetanus-Diphtherie.

IPV inaktivierter Polioimpfstoff, OPV oraler Polioimpfstoff.

Bei Kombinationsimpfstoffen wurden die einzelnen Impfantigene mit einem Längsstrich verbunden.

Verdachtsmeldungen über bleibende Schäden

In neun Verdachtsmeldungen wurde über bleibende Schäden berichtet, allerdings beziehen sich sieben der neun Berichte auf weiter zurückliegende Ereignisse. In drei Berichten trat das unerwünschte Ereignis im Jahr 1996 auf, in einem im Jahr 1997, in zwei im Jahr 1999 und in einem weiteren im Jahr 2000. Bei lediglich zwei Meldungen wurde das schädigende Ereignis im Jahr 2001 beobachtet. In keinem der neun Meldungen wurde der Zusammenhang gemäß den Kriterien der WHO als „möglich“ bewertet. Im Folgenden werden einige Meldungen näher vorgestellt.

Verdachtsmeldungen bei Kindern

Bei einem sechs Monate alten Säugling wurde ca. ein Monat nach Sechsfachimpfung im Juni 2001 ein West-Syndrom diagnostiziert. Ein weiterer Fall eines West-Syndroms wurde für ein gleichaltriges Kind gemeldet, das die dritte DTPa-IPV

+ HIB-Impfung im April 2000 erhalten hatte. Zeitlich koinzident wurde eine Entwicklungsverzögerung festgestellt. Das West-Syndrom tritt beim Kleinkind als genuine Erkrankung oder als Komplikation einer geburtstraumatischen oder vorgeburtlichen Hirnschädigung auf. Der Zusammenhang mit der durchgeführten Impfung ist „unwahrscheinlich“. Bei einem einjährigen Kind wurde im zeitlichen Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Impfung die Verdachtsdiagnose Morbus Leigh, einer autosomal-rezessiv vererbten Störung der Thiaminphosphatbildung, gestellt. Der Kausalzusammenhang mit der Impfung wurde gemäß den WHO-Kriterien als „unwahrscheinlich“ bewertet, da Impfungen keine Erbkrankheiten verursachen können. In einer weiteren Meldung wurden ca. zwei Monate nach Impfung mit DTPa, HIB und oralem Polioimpfstoff Mikrozephalie, Krampfanfälle, mentale Retardierung und Syringomyelie sowie eine Syndaktylie und Klinodaktylie festgestellt. Bereits vor der Impfung war das betroffene Kind verhaltens-

auffällig. Umfangreiche Untersuchungen zur Ätiologie erbrachten keinen Hinweis auf eine chromosomale Veränderung oder eine Stoffwechselstörung. Es wurde ein Syndromverdacht geäußert. Der Zusammenhang mit der Impfung ist als „unwahrscheinlich“ zu beurteilen. Bei zwei Kindern wurde nach Hepatitis-B-Impfung sowie nach HIB-Impfung ein Diabetes mellitus Typ 1 gemeldet. In einem der beiden Fälle, in dem zusätzlich ein Gianotti-Crosti-Syndrom diagnostiziert wurde, erfolgten die Impfungen bereits zwischen 1992 und 1994, der Diabetes wurde aber erst im Jahr 2001 evident. Eine weitere Meldung betraf einen wenige Monate alten Säugling, der an einer angeborenen Fehlbildung (rechtsseitige Megalenzephalie) litt. Diese ist sicher nicht im Zusammenhang mit der verabreichten Impfung (DPaT, HIB, OPV) zu sehen.

Verdachtsmeldungen bei Erwachsenen

Vier Tage nach einer FSME-Impfung wurde bei einer 39 Jahre alten Frau eine

Tabelle 2

Anzahl der Meldungen über den Verdacht einer Impfkomplication an das PEI in den verschiedenen Altersgruppen sowie Ausgang des Verdachtsfalles

	Anzahl der Meldungen (% Meldungen)					
	Alle Altersgruppen	Kinder gesamt	Kinder bis 2 Jahre ^a	Kinder 3–11 Jahre ^a	Jugendliche 12–18 Jahre	Erwachsene
Restitutio ad integrum	129 (54,7%)	66 (63,7%)	44 (62,0%)	20 (76,9%)	10 (61,1%)	52 (45,2%)
Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt	31 (13,1%)	14 (13,7%)	11 (15,9%)	3 (11,5%)	3 (16,7%)	14 (12,2%)
Bleibender Schaden	9 (3,8%)	7 (6,7%)	4 (5,6%)	1	0	2 (1,7%)
Tod	2 (0,85%)	2 (2,0%)	2 (2,8%)	0	0	0
Ausgang unbekannt	65 (27,5%)	15 (14,4%)	10 (14,1%)	2 (7,7%)	3 (22,2%)	47 (40,9%)
Gesamtmeldungen ^b	236 (100%)	104 (100%)	71 (100%)	26 (100%)	16 (100%)	115 (100%)

^a In 7 Berichten war das Alter der Kinder unbekannt, ^b bei einer Meldung konnte keine Alterszuordnung erfolgen; Restitutio ad integrum: vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen unversehrten Zustandes.

Linksherzinsuffizienz als Folge einer Myokarditis festgestellt. Zur Ätiologie der Myokarditis (z. B. kardiotope Viren) wurden trotz Nachfrage des PEI keine weiteren Angaben gemacht. Die Erkrankung dauert bis heute an. Es ist von einem bleibenden Schaden auszugehen. Selbst unter der hypothetischen Annahme eines antigenen Mimikri gegen das Myokard durch den FSME-Totimpfstoff, für die es allerdings keinerlei Hinweise gibt, spricht der zeitliche Abstand von nur vier Tagen zwischen beiden Ereignissen eher gegen einen Zusammenhang mit der Impfung. Die Entwicklung einer klinisch manifesten, chronischen Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Myokarditis beansprucht in der Regel ein längeres Zeitintervall. Bei einem 32 Jahre alten Patienten kam es vier Tage nach einer Td-Impfung im September 1997 zu einem möglichen Hörsturz und 13 Tage nach einer zweiten Td-Impfung im November 1997 zu einer unklaren einseitigen Sehstörung, wobei bereits am Tag der ersten Impfung eine Hypakusis sowie Tinnitus vom Arzt dokumentiert wurden. Zehn Tage nach der zweiten Impfung traten erneut eine linksseitige Hypakusis und ein Tinnitus auf. Die Symptome dauerten am Berichtszeitpunkt noch an. Es folgten ferner Hyp- und Parästhesien im linken Nackenbereich. Im weiteren Verlauf wurde eine Optikusneuritis links festgestellt. Aufgrund des klinischen Verlaufes mit schubförmigen, multifokalen neurologischen Ausfällen, der kernspintomographisch festge-

stellten disseminierten Läsionen der weißen Substanz und der verzögerten Latenz links in den visuell evozierten Potenzialen wurde der Verdacht einer multiplen Sklerose (MS) geäußert. Möglicherweise bestanden erste Symptome einer MS bereits zum Zeitpunkt der ersten Td-Impfung.

Darstellung der Verdachtsmeldungen nach System Organ Classes (SOC)

Alle eingegangenen Meldungen wurden unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Impfung und beobachteter Komplikation entsprechend der „System Organ Classes“ (SOC) dargestellt. Diese Darstellung zeigte in den Altersgruppen Kinder, Jugendliche und Erwachsene weitgehend

vergleichbare Ergebnisse (Abb. 2, 3, 4). Es dominierten in allen Altersgruppen Meldungen, die „generalisierte“ Reaktionen beschreiben, wobei es sich überwiegend um Fieberreaktionen (n=73) und grippeartige Beschwerden (n=23) handelte. Ferner wurden vasovagale Reaktionen (n=3), anhaltendes Schreien (n=1) und ein Kawasaki-Syndrom (n=1) mitgeteilt sowie drei Meldungen über eine HHE (Hypotone hyporesponsive Episode) bei Säuglingen nach Verabreichung eines Sechsfachimpfstoffes (n=2) bzw. nach HIB-Impfung (n=1), eingereicht. Zu erwähnen sind weiterhin 16 Verdachtsmeldungen auf allergisch/anaphylaktische Reaktionen. Jeweils zwei Meldungen betrafen Kinder und Jugendliche. Die Mehrzahl der Berichte (n=12) wurde bei Erwachsenen erhoben.

Tabelle 3

Kausalitätsbewertung der Meldungen des Verdachtes einer Impfkomplication an das PEI nach den Kriterien der WHO

Kausalitätsbewertung	Anzahl der Meldungen (n)
Möglich oder wahrscheinlich	180 (76,3%)
Unwahrscheinlich	16 (6,8%)
Weitere Informationen sind zur Bewertung angefordert bzw. sind angekündigt	20 (8,5%)
Bewertung ist auf der Basis der wissenschaftlichen Datenlage bzw. unzureichender Dokumentation nicht möglich	20 (8,5%)
Gesamt	236 (100%)

SOC: Nervensystem

Weitere Verdachtsmeldungen betrafen neurologische Erkrankungen/Symptome (SOC: Nervensystem). Da seit Jahren diskutiert wird, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten neurologischer Symptome und Impfungen besteht, wird im Folgenden näher auf die einzelnen diesbezüglichen Meldungen eingegangen.

Am häufigsten wurde über Krampfanfälle berichtet (n=23 Berichte). Mehrheitlich (17/23) handelte es sich um Fieberkrämpfe bei Kindern im Alter von 0–2 Jahren (n=16). Nur in einem Fall war ein zehnjähriges Kind betroffen, das am 31.1.2001 einen FSME-Impfstoff erhalten hatte, der später vom Markt genommen wurde. Ein afebriler, ca. 30 Sekunden andauernder Krampfanfall wurde fünf Minuten nach Gabe eines Sechsfachimpfstoffes bei einem vier Jahre alten Kind beobachtet. Bereits ein Jahr zuvor wurde bei diesem Kind eine ähnliche Reaktion ohne zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung beobachtet. Insgesamt ist auch an eine vasovagale Reaktion zu denken. Bei einem elfjährigen Mädchen kam es am Folgetag einer TdPa- und Hepatitis-B-Impfung nach Angaben der Mutter zu einem Krampfanfall. Ein Arzt wurde aber nicht aufgesucht. Auch hier war bereits in der Anamnese ein ähnliches Geschehen im Rahmen eines viralen Infektes bekannt. Ein zwei Jahre altes Kind entwickelte 13 Tage nach einer Impfung mit TdPa-IPV einen generalisierten Krampfanfall. Es wurde eine frühkindliche myoklonische Epilepsie diagnostiziert. Anamnestisch waren ein Amnioninfektionssyndrom und eine beidseitige Netzhautblutung bekannt. Es handelt sich hier wahrscheinlich um die Erstmanifestation eines Anfallsleidens mit zufälligem zeitlichen Zusammenhang zur Impfung. Das Kind war zum Zeitpunkt der Berichterstattung noch nicht genesen.

Über Paresen bzw. Lähmungen einzelner Nerven wurde in zwölf Verdachtsmeldungen berichtet. Zumeist (n= 8 Berichte) wurde eine Parese des N. facialis gemeldet. In zwei Berichten wurde der Kausalzusammenhang wegen eines unplausiblen zeitlichen Abstandes zur Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet. In zwei weiteren Fällen standen die für eine Bewertung zusätzlich erforderlichen Da-

ten aus. In den anderen Fällen konnte der Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung (Influenzaimpfung, Td-Impfung, Hepatitis-B- und Hepatitis-A-Impfung) nicht ausgeschlossen werden. Eine einseitige Peroneuslähmung entwickelte sich bei einer 79-jährigen Frau am Tag einer Influenzaimpfung. Des Weiteren kam es zwei Tage nach FSME-Impfung bei einem Impfling zu einer einseitigen Recurrenzparese. Der sehr kurze zeitliche Abstand zwischen der Impfung und dem Auftreten der Lähmung weist in beiden Fällen auf ein zufälliges Geschehen hin. Ferner wurde über eine Radialisparese sowie eine Radialis- und Ulnarisparese berichtet.

Der Kausalzusammenhang zwischen einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) mit Blasenentleerungsstörung bei gleichzeitiger Zytomegalievirusinfektion und einer Impfung wurde wegen des langen zeitlichen Abstands beider Ereignissen (mehr als drei Monate) als unwahrscheinlich bewertet. Zusätzlich ist die bestehende Virusinfektion als Alternativursache in Betracht zu ziehen. In einer Verdachtsmeldung wurde über das Auftreten einer Retrobulbärneuritis sechs Tage nach Gelbfieber- und Choleraimpfung berichtet. In einer weiteren Meldung wurde das Auftreten einer Optikusneuritis bei einem Jugendlichen nach Pertussis- und Hepatitis-B-Impfung mitgeteilt. In beiden Fällen ist ein Zusammenhang mit der Impfung nicht auszuschließen.

Der Verdacht auf Vorliegen einer MS (multiple Sklerose) wurde in zwei Meldungen geäußert. Neben dem bereits oben beschriebenen Fall wurde berichtet, dass bei einer 32 Jahre alten Frau 1998 ca. eine Woche nach Verabreichung eines Td-Impfstoffes Krankheitssymptome auftraten. Eine Mitteilung über den weiteren Krankheitsverlauf lag nicht vor. Bei einer 46-jährigen Frau wurde der Verdacht auf eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) nach Td-Impfung gemeldet. Auch hier ist der weitere Verlauf unbekannt. Unbekannt bleibt auch, ob die Verdachtsdiagnose bestätigt werden konnte.

Drei Meldungen betreffen eine Myelitis. Symptome einer Radikulomyelitis traten vier Tage nach einer Td-Impfung auf. Der kurze zeitliche Abstand spricht hier eher für ein koinzidentes Geschehen. Bei einem weiteren Verdachtsfall wurde eine dissoziierte Mye-

litis vermutet. Differenzialdiagnostisch wurde auch an eine MS gedacht. Im dritten Fall war die beobachtete Parese beider Beine nach Hepatitis-A- und -B-Impfung vollständig rückläufig.

Ein Miller-Fisher-Syndrom trat bei einem 44-jährigen Mann drei Tage nach einer Td-IPV-Impfung auf. Der kurze zeitliche Abstand zur Impfung weist nicht auf eine impfassoziierte Reaktion hin.

Bei einem Säugling wurde offenbar mit einem Sechsfachimpfstoff in eine bestehende, aber unerkannte Nephropathie mit Hypertonus hineingeimpft. Parallel kam es zu einer Virusenzephalitis, die durch PCR im Liquor bestätigt wurde. Der Kausalzusammenhang zur Impfung ist daher unwahrscheinlich.

Vorübergehende meningeale Reizungen wurden zweimal nach FSME-Impfung angezeigt. Weitere Meldungen betrafen: eine zwei Minuten andauernde Synkope nach Td-IPV- und Typhus-Impfung, den Fall einer Zephalgie, fünf Verdachtsfälle einer Parästhesie, den Verdachtsfall eines zerebralen Erbrechens, das nach kurzer Zeit ausheilte, und den Fall einer erschwerten Lidöffnung sowie Schluck- und Atemstörung nach Tollwutimpfung. Neuralgische Schmerzen wurden in drei Fällen berichtet. Bei einem Kind unbekanntes Alters trat nach der Impfung mit DTPa-IPV Fieber auf. Parallel wurde eine Wesensveränderung beobachtet und der Verdacht einer Enzephalitis geäußert, der sich jedoch nicht bestätigte. Alle Symptome waren innerhalb von 36 Stunden vollständig abgeklungen. Eine aseptische Meningitis trat nach MMR-Impfung auf. Hier ist die Prognose günstig, da die Erkrankung folgenlos abheilt.

SOC: Haut, Muskel/Skelett, Verdauungstrakt

Lokalreaktionen an der Applikationsstelle wurden in 41 Fällen berichtet. Drei Meldungen betrafen Thrombozytopenien bei Kindern. In den drei Fällen (zweimal nach Masernkombinationsimpfung, einmal nach Sechsfachimpfung (DTPa-IPV-HIB-HBV)) wurde der Kausalzusammenhang mit der Impfung bei einem plausiblen zeitlichen Verlauf als „möglich“ bewertet. Als Hautreaktionen wurden im zeitlichen Zusammenhang mit verschiedensten Impfstoffen Urtikaria (n=11 Berichte), Exanthem (n=7), Rötung (n=3), Pruritus (n=5), Erythema

Originalien und Übersichtsarbeiten

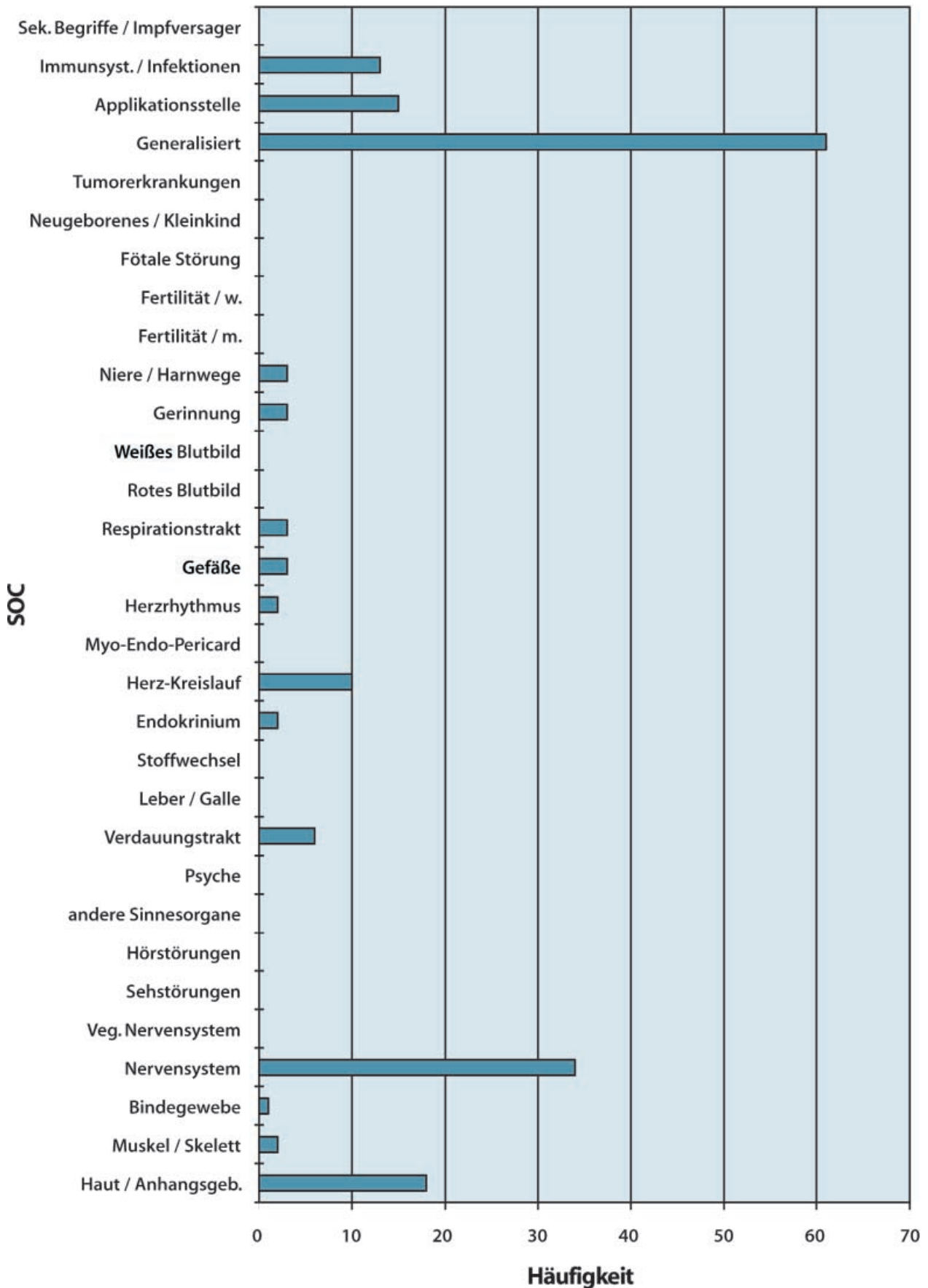


Abb.2 ▲ Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen bei Kindern

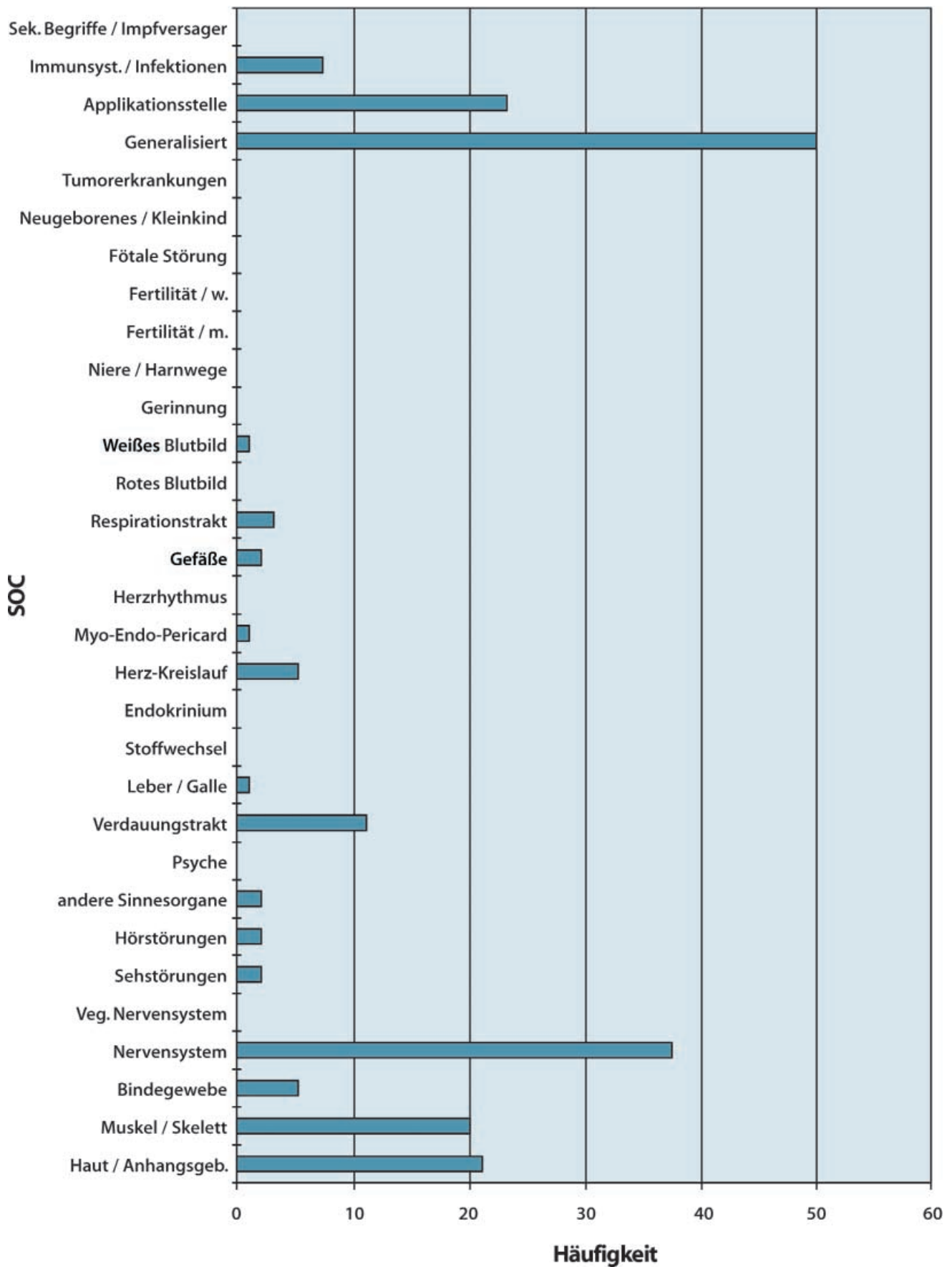


Abb.3 ▲ Verdachtsmeldungen von Impfkomplikationen bei Erwachsenen

Originalien und Übersichtsarbeiten

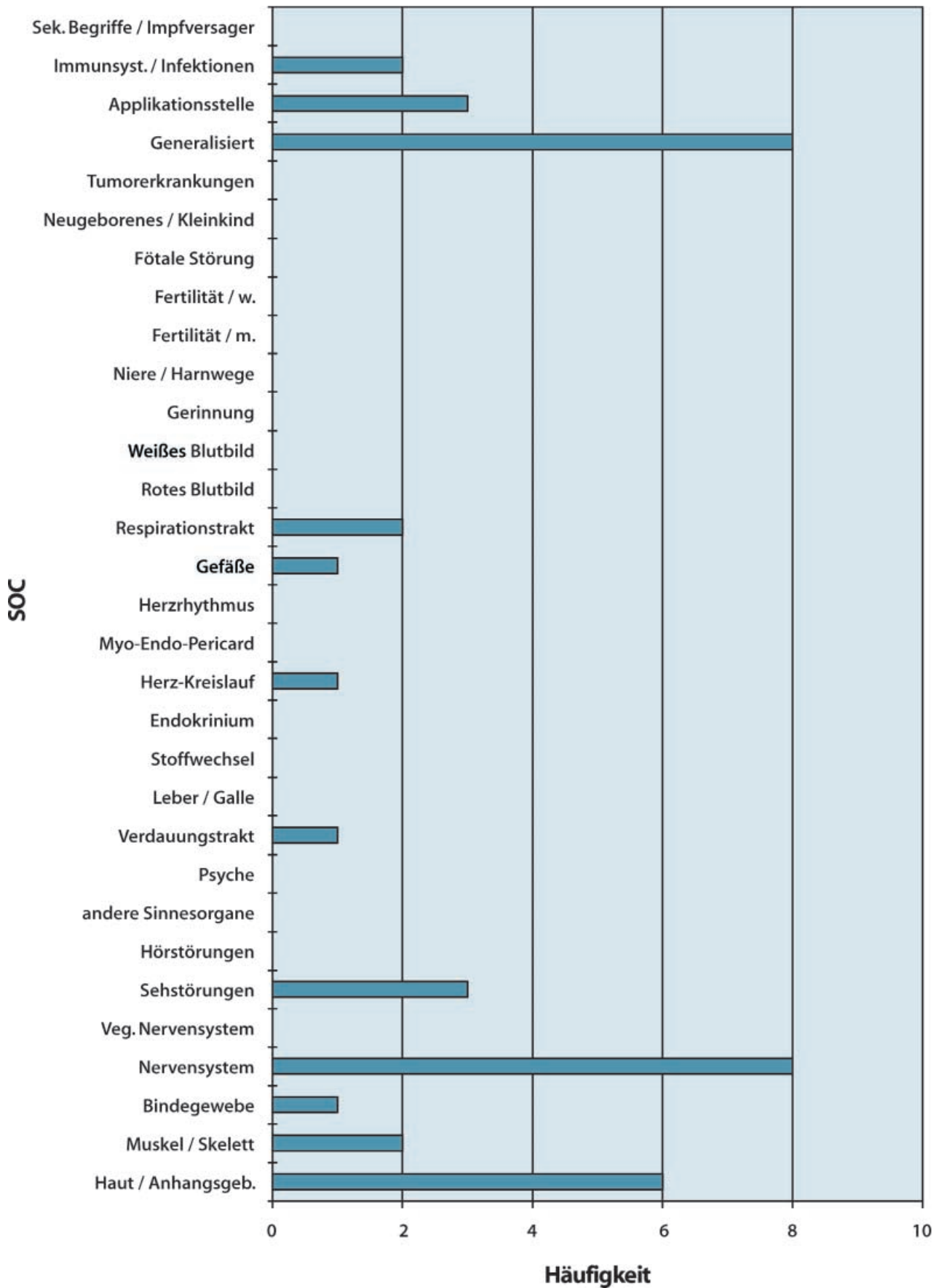


Abb. 4 ▲ Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen bei Jugendlichen

exsudativum multiforme (n=3), Erysipel (n=2), Ödem (n=4), Purpura Schönlein-Henoch (n=1), Herpes zoster (n=1), Ekzem (n=1), Gianotti-Crosti-Syndrom (n=1), masernähnlichem Exanthem (n=2) sowie ein Fall eines varizellenähnlichen Exanthems erfasst.

Arthralgien wurden sechsmal beschrieben. Bis auf einen Fall betrafen alle Meldungen die Hepatitis-B-Impfung. Arthralgien nach Hepatitis-B-Impfung sind bekannt und in der Packungsbeilage genannt. Weitere Meldungen in der SOC „Muskel- und Skelett“ waren Schulter-Arm-Syndrom (n=3), Schmerzen im Gelenk (n=6), Schultersteife (n=1), Coxitis (n=1), Gelenkschwellung (n=3), Myalgie (n=2), HLA-B27-positive Spondylarthritis (n=1), rheumatoide Arthritis (n=2) und Schleimbeutelentzündung im Schultergelenk. Verdachtsmeldungen in der SOC „Verdauungstrakt“ betrafen Übelkeit (N=8), Erbrechen (n=5), Diarrhoe (n=4) und jeweils einmal Bauchschmerzen und Oberbauchbeschwerden.

Weitere SOCs

In der Kategorie „Herzrhythmusstörungen“ wurden zwei Meldungen über Tachykardien gemeldet. Neben dem bereits beschriebenen Fall einer akuten Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom und gleichzeitiger viraler Enzephalitis trat bei einem Kind nach MMR-Impfung ebenfalls ein nephrotisches Syndrom auf. Koinzident mit einer Impfung entwickelte sich bei einem Impfling ein Harnwegsinfekt. Ferner wurden noch zwei Fälle von verschwommenem Sehen und jeweils ein Fall einer makularen Blutung, einer Geschmacks- und Geruchsstörung sowie eines Lagerungsschwindels dem PEI zur Kenntnis gegeben.

Diskussion

Die Anzahl der Verdachtsmeldungen auf Impfkomplicationen gemäß IfSG war im Beobachtungszeitraum (1.1.2001 bis 19.10.2001) niedriger als die Anzahl der Meldungen, die das PEI von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer und den Arzneimittelkommissionen erhielt. Diese Tatsache weist darauf hin, dass die im Infektionsschutzgesetz verankerten Meldepflichtungen noch nicht allen Ärzten bekannt ist. Zwar konnte nach Inkrafttreten des IfSG zunächst ein kon-

tinuierlicher Anstieg der Meldungen verzeichnet werden, ab August 2001 kam es dann jedoch zu einem stetigen Abfall. Dieser ist wahrscheinlich saisonal bedingt. In der Urlaubszeit nimmt möglicherweise die Häufigkeit von Impfungen und dementsprechend auch die Zahl der Meldungen ab. Ein vergleichbarer Trend ist auch bei den Meldungen nach AMG bzw. den Meldungen durch die Arzneimittelkommissionen zu beobachten.

Um die Meldebereitschaft der Ärzteschaft zu erhöhen, ist vermehrte Aufklärungsarbeit notwendig. Im Sinne des Impfgedankens sollten Behörden und Ärzteschaft eng zusammenarbeiten. Lasek et al. [3] schätzen, dass maximal 5% der schwerwiegenden Nebenwirkungen im Rahmen von Spontanerfassungssystemen gemeldet werden. Durch Verbesserung der Information und eine erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzte kann aber, wie im „Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project“ [4] gezeigt wurde, die Berichtsfrequenz insbesondere für schwerwiegende Nebenwirkungen deutlich gesteigert werden. Es ist zu hoffen, dass auch die im Infektionsschutzgesetz verankerte gesetzliche Meldepflichtung die Aufmerksamkeit der Ärzte hinsichtlich möglicher Impfkomplicationen zukünftig erhöht. Allerdings muss den Ärzten die neue Meldepflichtung bekannt gemacht werden. Die vorliegende Darstellung soll hierzu einen Beitrag leisten. Ferner ist beabsichtigt, die Information der Ärzteschaft über Impfkomplicationen zu verbessern, um die Melderate insgesamt zu erhöhen. Da die Rate an nicht erfolgten Meldungen nur grob geschätzt werden kann, wurde darauf verzichtet, die Anzahl der Verdachtsmeldungen in Relation zur Zahl der verimpften Dosen zu setzen. Vielmehr wurde die wissenschaftliche Bewertung des Einzelfalles in den Vordergrund gestellt. Dennoch wird deutlich, dass vor dem Hintergrund der jährlichen Verabreichung von mehreren Millionen Impfdosen verschiedenster Impfstoffe pro Jahr (z. B. wurden 1999 ca. 3,2 Millionen Dosen Masernimpfstoff in Verkehr gebracht) die Zahl der Meldungen über Impfkomplicationen gering ist.

In den berichteten Fällen wurde ein großes Spektrum von Impfstoffen verabreicht. Einzelne Impflinge erhielten Impfungen, die von den öffentlichen Empfehlungen abwichen, z. B. Masern-Monoimpfung bzw. Masern-Mumps-Impfung statt MMR-Impfung oder eine Grundim-

munisierung mit Td-IPV bei einem Kleinkind. Aus der Häufigkeit von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen, die für einen definierten Impfstoff/ein definiertes Impfantigen gemeldet werden, kann nicht auf sein mögliches Risikopotenzial geschlossen werden, da die Anzahl der verimpften Dosen und die Aufmerksamkeit gegenüber bestimmten Impfungen die Anzahl der Meldungen beeinflusst.

„Die Aufmerksamkeit gegenüber einer Impfung beeinflusst die Zahl der Meldungen möglicher Komplicationen.“

Obwohl das PEI in vielen Fällen weitere Recherchen und Nachfragen durchführte, war bei ca. 40% der Meldungen keine abschließende Bewertung des Ausgangs der unerwünschten Reaktion möglich. In zahlreichen Fällen, z. B. bei Lokalreaktionen oder Fieber kann jedoch eine Restitutio ad intergrum (vollständige Wiederherstellung) vermutet werden. Insgesamt ist die Analyse der Meldungen zu intensivieren. Das PEI wird daher bei allen Berichten, die keine Informationen zum Ausgang der vermuteten Impfkomplication enthalten, die meldenden Gesundheitsämter erneut anschreiben.

In der Mehrzahl der Meldungen, die gemäß IfSG eingereicht wurden, wird über einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen der jeweiligen Impfung und den beschriebenen Reaktionen berichtet und daher ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden Ereignissen vermutet. Entsprechend ist es im Rahmen der Bewertung der Meldungen besonders wichtig, alle theoretisch möglichen Konstellationen zwischen Impfung und einer Erkrankung zu berücksichtigen. Diese sind:

1. zufälliges Zusammentreffen von Erkrankung und Impfung,
2. die Verursachung einer Erkrankung durch die Impfung,
3. die Auslösung einer Erkrankung durch die Impfung, die allerdings auch bei vorbestehender Prädisposition des Impflings durch Einwirkung anderer Faktoren zum Ausbruch gekommen wäre,
4. die Verursachung der unerwünschten Reaktion durch die Applikationsweise des Impfstoffes,

5. die Verursachung der unerwünschten Reaktion durch ein Chargenproblem.

Schwerwiegende postvaksinale Erkrankungen sind extrem seltene Ereignisse. In Anbetracht der großen Anzahl verabreichter Impfstoffdosen ist bei Meldungen dieser Art mit koinzidenten Ereignissen zu rechnen. Diese Annahme wird durch die detaillierte Analyse der vorgestellten Fallberichte bestätigt. Bei zwei berichteten Todesfällen bei Kindern wurde in beiden Fällen der Kausalzusammenhang mit der Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet. In einem Fall ergab eine Autopsie eine andere Ursache als die zufällig kurz zuvor verabreichte Impfung. Im zweiten Fall starb der Säugling am plötzlichen Kindstod. In mehreren groß angelegten epidemiologischen Studien konnte bislang kein Beleg für einen Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod und verschiedensten Impfungen festgestellt werden [5, 6, 7].

Auch bei den wenigen Berichten, die einen bleibenden Schaden beschreiben, wurde bei keinem der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als „möglich“ bewertet. Vielmehr sind andere Ursachen und koinzidente Erkrankungen in Betracht zu ziehen. In den letzten Jahrzehnten wurde z. B. 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 Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes hergestellt werden konnte (Übersicht bei [8]).

Krampfanfälle wurden nach verschiedensten Impfungen z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln und Poliomyelitis beobachtet. 70% aller Krampfanfälle treten in den ersten beiden Lebensjahren auf, 4% aller Kinder unter sechs Jahren erleben mindestens einmal ein Krampfeignis, mehr als die Hälfte dieser Ereignisse sind Fieberkrämpfe. Eine durch eine Schutzimpfung hervorgerufene Temperatursteigerung kann einen Fieberkrampf auslösen, der eine günstige Prognose hat. Bislang ist wissenschaftlich jedoch nicht belegt, dass Schutzimpfungen auch Krampfleiden auslösen können. Die Erstmanifestation einer

Epilepsie kann selbstverständlich in Einzelfällen bei der hohen Zahl von Impfungen zeitlich koinzident mit einer Schutzimpfung zusammenfallen [9].

Dem PEI wurden außerdem wenige Berichte von Fazialispareesen nach Verabreichung verschiedenen Impfstoffen übermittelt. Eine Häufung für einen bestimmten Impfstoff/ein bestimmtes Impfantigen war nicht zu erkennen. In einigen Fällen war jedoch eine impfasoziierte Reaktion nicht auszuschließen. Andererseits kommen vorübergehende Fazialispareesen auch in der Folge von banalen viralen Infekten vor.

Thrombozytopenien nach Masernimpfung sind bekannt. In einer 1994 vom amerikanischen Institute of Medicine veröffentlichten Metaanalyse wird die Häufigkeit von Thrombozytopenien nach Masernimpfung mit ca. 1:30.000 bis 1:40.000 Impfungen angegeben [10].

Bemerkenswert war, dass Arthralgien im zeitlichem Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Impfung beobachtet wurden. Ursächlich wird eine immunologische Reaktion im Sinne einer Immunkomplexerkrankung vermutet [11]. Die Inzidenz dieser zumeist vorübergehenden, maximal wenige Wochen andauernden Beschwerden wird mit $\leq 1\%$ angegeben.

Wenngleich noch weitere Anstrengungen notwendig sind, die Meldebereitschaft der Ärzte zu steigern und die Qualität der Meldungen zu erhöhen, ergeben sich aus den bereits vorliegenden Daten keine Hinweise auf erhöhte oder bislang unbekannte Impfrisiken.

Die Verpflichtung zur Verdachtsmeldung einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung wurde in das Infektionsschutzgesetz aufgenommen, um die zur Klärung eines Falles notwendigen Untersuchungen und Abwehrmaßnahmen unverzüglich einleiten zu können. Auf diese Weise soll auch die spätere Beurteilung eines möglicherweise bei den Versorgungsämtern eingeleiteten Entschädigungsverfahrens erleichtert werden, da wichtige differenzialdiagnostische Untersuchungen ohne wesentliche zeitliche Verzögerung erhoben wurden. Den Betroffenen soll durch das Gesundheitsamt Hilfestellung bei einem möglichen Entschädigungsverfahren angeboten werden. Ferner werden die anonymisierten Daten im Rahmen der Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe genutzt. Die Daten

werden im PEI medizinisch bewertet. Gegebenenfalls sind durch das Institut die notwendigen Maßnahmen zur Risikoabwehr und -vorsorge einzuleiten.

Schutzimpfungen sind die wirksamste Methode, um vor Infektionskrankheiten zu schützen. Dennoch kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die Impfung selbst in sehr seltenen Fällen eine Erkrankung verursacht. Für die Bewertung des Nutzens einer Impfung ist die umgehende Klärung von Verdachtsfällen auf eine ungewöhnliche Impfreaktion unverzichtbar. Gesicherte und belastbare Aussagen über Impfkomplicationen sind wichtige Argumente in der Diskussion um die Stärkung des Impfgedankens.

Literatur

- Hartmann K (1999) Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Paul-Ehrlich-Institut. *Arzneimitteltherapie* 17:66–71
- 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* 6:203–211 (1996)
- Lasek R, Mathias B, Tiaden JD (1991) Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Dtsch Arztebl* 88:173–176
- Scott HD (1990) Physician reporting of adverse drug reactions. *JAMA* 263:1785–1788
- 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* 51:271–276
- 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, 8222
- Byard RW, Mackenzie J, Beal SM (1998) SIDS and immunisation rates in South Australia. *J Paediat Child Health* 34:1001
- Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2001) Existiert ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 44:613–618
- Quast U, Thilo W, Fescharelz R (1997) Impfreaktionen – Bewertung und Differenzialdiagnose 2. Auflage. Hippokrates-Verlag Stuttgart 197–199
- Institute of Medicine (1994) Measles and mumps vaccine. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB (eds) *Adverse events associated with childhood vaccines*. National Academy Press, Washington DC, pp 163–169
- Gross K, Combe C, Krüger K, Schattenkirchner M (1995) Arthritis after hepatitis B vaccination. *Scand J Rheumatol* 24:50–52