

Reaktionen und Nebenwirkungen nach Impfungen: Erläuterungen und Definitionen zum Österreichischen Impfplan

Ursula Wiedermann^{1,*,} Herwig Kollaritsch^{1,°}, Gerald Bachinger², Elmar Bechter^{3,°}, Petra Falb^{4,°},
Heidemarie Holzmann^{5,°}, Brigitte Keller-Stanislawski⁶, Michael Kundl^{7,°}, Ingomar Mutz⁸, Barbara
Tucek^{4,°}, Pamela Rendi-Wagner^{9,°}, Werner Zenz^{10,°} und Karl Zwiauer^{11,°}

¹Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin[#], Medizinische Universität Wien; ²Niederösterreichische Patienten- und Pflegeanwaltschaft, St. Pölten; ³Landessanitätsdirektor a. D., Bregenz; ⁴BASG – Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, AGES – Medizinmarktaufsicht, Wien; ⁵Department für Virologie, Medizinische Universität Wien; ⁶Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen, Deutschland; ⁷Institut für Umwelthygiene, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien; ⁸FA für Kinderheilkunde, St. Marein i. M.; ⁹Bundesministerium für Gesundheit/Sektion III, Wien; ¹⁰Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz; ¹¹Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Landeskrankenhaus St. Pölten;

[°]Mitglied des Nationalen Impfgremiums; [#]Nationale Referenzzentrale für Impfungen, Reise- und Tropenmedizin des Bundesministeriums für Gesundheit

Publikation getragen durch: Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Medizinischen Universität Wien und Bundesministerium für Gesundheit, Wien

(Erstpublikation durch Medical Dialogue GmbH, Dezember 2013)

1. Einleitung – Warum diese Empfehlungen?

Impfungen gehören – neben sauberem Wasser – zu den Errungenschaften, die den größten Effekt auf den Rückgang der weltweiten Sterblichkeit und die Verbesserung der Lebensqualität erzielt haben [1].

Der Nutzen von Impfungen ist durch umfangreiches epidemiologisches Datenmaterial eindrucksvoll untermauert.

Tabelle 1 stellt die Zahl der Todesfälle aus der jeweiligen Prävakzinationsära den Todesfällen an impfpräventablen Erkrankungen nach Einführung der jeweiligen Impfungen (USA 2002) gegenüber.

Für jede im österreichischen Impfplan empfohlene Impfung ist eine positive Nutzen-Risiko-Relation durch das Zulassungsverfahren und laufende Überwachung durch entsprechende Daten belegt. Grundsätzlich gilt für alle empfohlenen Impfungen, dass die Ratio von Nutzen und Risiko zu den günstigsten in der Medizin überhaupt zählt. Zum Beispiel ist das Risiko für eine Masernenzephalitis 1:1.000, während das Risiko einer Enzephalitis nach Masernimpfung bei 1:1.000.000, also um den Faktor 1.000 niedriger, liegt [5]. Eine Gegenüberstellung der Konsequenzen impfpräventabler Erkrankungen und möglicher Impfnebenwirkungen bringt Tabelle 2.

Für Afrika, Asien und den östlichen Mittelmeerraum zeigt eine Hochrechnung für die Periode 2011 bis 2020 eine Zahl von 9,9 Millionen verhinderbarer Todesfälle durch neun Impfantigene (Hepatitis B, Gelbfieber, Haemophilus influenzae Typ B, Pneumokokken, Rotaviren, Neisseria meningitidis Serogruppe A, Japan-Enzephalitis, HPV und Röteln), wozu noch weitere 13,4 Millionen durch eine Masernimpfung kämen [7]. Ca. 52% dieser Todesfälle würden in Afrika, 27% in Südostasien und 13% im östlichen Mittelmeerraum verhindert. Dabei ist die geschätzte Zahl der verhinderten Todesfälle pro 1.000 geimpfte Personen für die erste Masernimpfung mit 16,5 am höchsten, gefolgt von HPV (15,1) und HBV (8,3).

Zahlen der „WHO Measles Initiative“ belegen eindrucksvoll den Rückgang der weltweiten Masernmortalität bei Kindern unter fünf Jahren zwischen 1990 und 2008 (Abb. 1).

Der Rückgang der Morbidität durch erfolgreiche Impfkampagnen führt zum Phänomen der verminderten Wahrnehmung der Risiken

durch die Erkrankung und verschiebt das Hauptaugenmerk auf die Impfnebenwirkungen, wodurch oft eine gewisse Schiefelage im Bewusstsein um die eigentliche Gefährlichkeit der Erkrankung eintritt (Abb. 2).

Die durch Impfskeptiker und Impfgegner ausschließlich emotionalisiert geführten Diskussionen um Impfungen mit nicht evidenzbasierten Berichten haben dazu geführt, dass Impfungen von der Bevölkerung kontroversiell wahrgenommen werden.

Die Empfänglichkeit mancher Menschen für die Argumente der Impfgegner und die wachsende Impfskepsis insbesondere der Eltern kleiner Kinder hat mehrere Gründe. Einerseits handelt es sich bei einer Impfung, im Gegensatz zur Therapie einer bereits vorhandenen Erkrankung, um eine medizinische Präventionsmaßnahme, deren Nutzen nicht immer direkt sichtbar wird, weil er ja in der Verhinderung einer Erkrankung besteht. Zudem wird die Impfung am Gesunden vorgenommen, so dass die Risikotoleranz verständlicherweise sehr niedrig ist.

Tabelle 1: Todesfälle im Vergleich prä/post Impfära (USA)

Erkrankung	Geschätzte Zahl der Todesfälle im 20. Jahrhundert vor Einführung der Impfung	Todesfälle im Jahr 2002
Pocken	4,81 Mio.	0
Polioomyelitis	1,63 Mio.	0
Diphtherie	17,60 Mio.	2
Haemophilus influenzae	2,00 Mio.	22
Masern	5,03 Mio.	36
Mumps	1,52 Mio.	236
Pertussis	1,47 Mio.	6.632
Röteln	4,77 Mio.	20
Tetanus	0,13 Mio.	13

Quellen: [2,3], hier zitiert nach [4]

*E-Mail für Korrespondenz: ursula.wiedermann-schmidt@meduniwien.ac.at

Tabelle 2: Konsequenzen der Erkrankung vs. Impfnebenwirkungen

Erreger	Konsequenzen der Erkrankung	Bekannte Impfnebenwirkungen
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tod: 2–3% Meningitis, Pneumonie, Epiglottitis, Sepsis	Lokalreaktionen; selten Fieber, Kopfschmerz; GBS ¹
Masern	Enzephalitis: 1 / 1.000 (Letalität 25%); Pneumonie: 6%; SSPE ² : 1 / ~10.000	Fieber: 5–15% Impfmasern (zumeist milde Verläufe) Enzephalitis: ≤ 1 / 1 Million
Pertussis	Tod: 2 / 1.000 Pneumonie: 10%, Krämpfe: 1–2%	Lokalreaktionen, Fieber. Nur bei Ganzzellvakzine ³ Enzephalopathie: 1–10 / 1 Million
Mumps	Taubheit: 1 / 20.000 Enzephalitis: 1 / 2.000 Orchitis: 20–50% (postpubertär)	selten Fieber, Exanthem

¹Guillain-Barré-Syndrom; ²Subakute Sklerosierende Panenzephalitis; ³Ganzzellvakzine in Österreich seit 1999 nicht mehr in Verwendung

Quelle: adaptiert nach [6]

Entsprechend gefürchtet werden daher seltene bzw. vermeintliche Impfreaktionen oder potenzielle Nebenwirkungen („Adverse Events Following Immunization“ – AEFI, s. Punkt 2.2) der jeweiligen Impfung. Verschiedene hartnäckig verbreitete Mythen über Impfungen erschweren eine rationale Kommunikation mit Patienten und Eltern. In dieser Situation ist es wichtig, die Bedenken von Eltern und zu Impfenden ernst zu nehmen und ausreichende Information anzubieten [9].

Aus all diesen Gründen hat sich die Notwendigkeit ergeben, einen Leitfaden für kompetente Aufklärung über Art, Häufigkeit, Ursachen und Risiken von Impfnebenwirkungen anzubieten, was der Zweck der vorliegenden Publikation ist.

2. Definitionen: alte und neue Nomenklatur

2.1 Bisherige Nomenklatur

Die Definitionen von Impfnebenwirkungen haben sich in den letzten Jahren geändert. Bisher wurden drei Begriffe verwendet, die hierzulande immer noch häufig gebraucht werden und deshalb hier auch kurz erwähnt werden sollen:

- Impfreaktion
- Impfnebenwirkung
- Impfschaden

Unter einer Impfreaktion versteht man harmlose Beschwerden, die im Rahmen der Immunantwort auf eine Impfung prinzipiell und naturgemäß auftreten können und ohne pathologische Bedeutung sind. Dies können Lokalreaktionen wie Brennen, Schmerzen, Induration und Rötung an der Einstichstelle oder Allgemeinreaktionen wie (leichtes) Fieber, Abgeschlagenheit, grippeartige Beschwerden u. a. sein. Auch die abgeschwächte Form der Erkrankung selbst, die sogenannte Impfkrankheit (z.B. Impfmasern), fällt in diese Kategorie.

Im Gegensatz dazu versteht man in dieser Terminologie unter einer Impfnebenwirkung eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf eine Impfung. Diese Definition spiegelt die Gesetzeslage sowohl auf nationaler als auch auf EU-Ebene wider. Als schwerwiegend gilt eine Impfnebenwirkung dann, wenn sie lebensbedrohlich oder tödlich ist, eine stationäre Behandlung bzw. die Verlängerung einer solchen erforderlich macht, bzw. auch dann, wenn sie zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt. Auch die Auslösung kongenitaler Anomalien bzw. Fehlbildungen gilt als schwere Impfnebenwirkung.

Der Begriff des Impfschadens ist ein Terminus aus dem Infektionsschutzgesetz, der „gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen einer

über das übliche Ausmaß hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch eine Schutzimpfung“ bezeichnet. Ein Impfschaden liegt auch vor, wenn mit vermehrungsfähigen Erregern geimpft wurde und eine andere als die geimpfte Person geschädigt wurde (z.B. bei der heute obsoleten Pockenimpfung).

Eine andere Einteilungsmöglichkeit ist die Unterscheidung zwischen erwarteten und unerwarteten Impfreaktionen. Tabelle 3 definiert Häufigkeitskategorien, wie sie üblicherweise bei der Beschreibung von AEFI nach Impfungen, aber auch bei Nebenwirkungen anderer medikamentöser Therapien Verwendung finden.

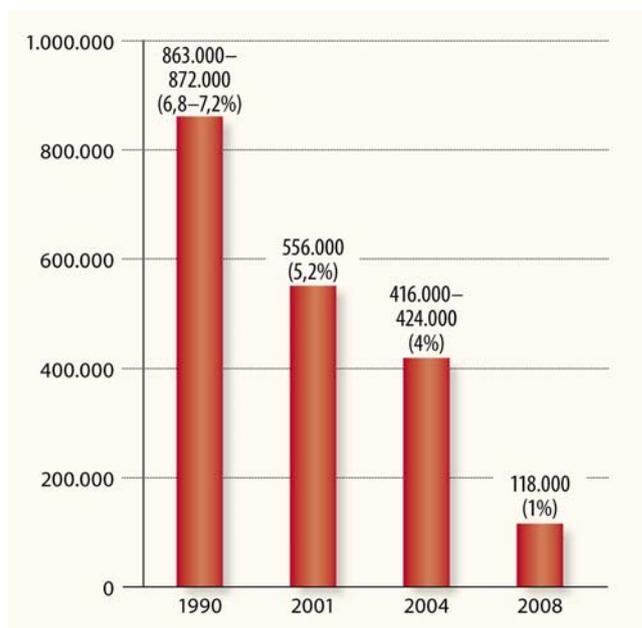
Tabelle 4 zeigt Art und Häufigkeit von Impfreaktionen (d.h. erwarteten Impfnebenwirkungen) bei Totimpfstoffen, Tabelle 5 bei Lebendimpfstoffen.

Neben diesen erwarteten Impfreaktionen gibt es auch sehr seltene unerwartete Impfnebenwirkungen („Impfkomplikationen“), die in Tabelle 6 dargestellt werden.

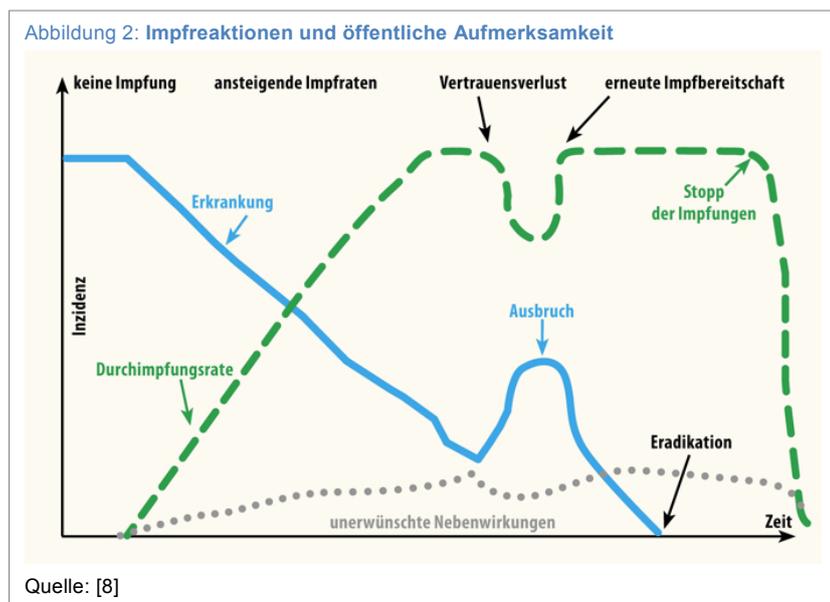
2.2 Derzeit gültige Nomenklatur laut WHO (AEFI)

Da die bisher angeführten Definitionen einer Impfreaktion nicht sehr

Abbildung 1: Rückgang der weltweiten Masernmortalität bei Kindern <5a



Quelle: WHO Measles Initiative



stringent sind und zudem eine der Hauptschwierigkeiten auf diesem Gebiet in der Beurteilung der Kausalität zwischen einer verabreichten Impfung und einem danach auftretenden unerwünschten gesundheitlichen Ereignis besteht, hat die CIOMS¹⁾-Arbeitsgruppe für Impfstoff-Sicherheit als neue Basisdefinition die „Adverse Events Following Immunization“ (AEFI) festgelegt [14]. Ein AEFI ist jegliches unerwünschte gesundheitliche Ereignis nach einer Impfung, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Es kann sich dabei um ein Symptom, einen veränderten Laborbefund oder das Auftreten einer Erkrankung handeln.

Darüber hinaus lassen sich AEFI nach Ursachen unterteilen, wie in Tabelle 7 dargestellt wird.

Zusätzlich existiert noch eine Definition des „schweren unerwünschten Ereignisses“ („Serious Adverse Event“ – SAE). Bezogen auf AEFI ist ein schweres Ereignis eines, das zum Tod oder zu einem lebensbedrohenden Zustand führt, eine bestehende Hospitalisierung verlängert, zu bleibender oder signifikanter Behinderung oder zu einem kongenitalen Defekt führt [15,16]. Weiters sollten auch andere wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten einschränken oder eine Intervention erfordern, um ein schweres Ereignis zu verhindern, nach individueller medizinischwissenschaftlicher Beurteilung als schwer betrachtet werden.

Aus praktischen Erwägungen sind einige klinische Kategorien von AEFI zu unterscheiden. Sinnvoll ist eine Unterteilung in Lokalreaktionen an der Einstichstelle, systemische Reaktionen, allergische und neurologische Reaktionen. Tabelle 8 stellt diese einschließlich des Zeitrahmens, in dem die Reaktionen auftreten können, dar.

3. Bekannte AEFI der in Österreich gebräuchlichen und zugelassenen Impfstoffe

Um eine möglichst detaillierte Aufstellung der AEFI zu den einzelnen zugelassenen Impfstoffen zu haben, wurden die AEFI für jeden Impfstoff in einer eigenen Tabelle zusammengestellt. Darin sind

1) die Daten aus den klinische Studien sowie den Post-Marketing-Daten zusammengefasst. Sie sollen vor allem das mögliche

¹⁾ Das "Council for International Organizations of Medical Sciences" (CIOMS) ist eine internationale Organisation, die 1949 von der WHO und der UNESCO gemeinsam gegründet wurde. Ihr Hauptziel ist es, internationale Aktivitäten der biomedizinischen Community weltweit zu fördern und zu unterstützen. Mehr unter www.cioms.ch

Spektrum, die Intensität und die Häufigkeit von Reaktionen ablesbar machen.

2) die überregionalen Pharmakovigilanzdaten dargestellt. So soll der Leser die Möglichkeit haben, die Spontanmelderaten beim echten Feldeinsatz und oft millionenfacher Anwendung eines Impfstoffes abzulesen.

Diese Tabelle ist vollständig und nach Impfantigenen gegliedert im Internet abrufbar (<http://goo.gl/EUMpV7>). Damit besteht für die Leser die Möglichkeit, für die gelisteten Impfantigene selbst eine für die Praxis brauchbare Einschätzung vorzunehmen.

3.1 Daten aus klinischen Studien

Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthalten sowohl die während der klinischen Studien erhobenen Nebenwirkungen als auch solche, die nach der Markteinführung erfasst wurden (Postmarketing-Studien, Spontanerfassungssystem). Die Produktinformation wird laufend einem Update unterzogen und stellt die Art der Nebenwirkungen

sowie deren Häufigkeit dar.

In der erwähnten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus den klinischen Studien der Phasen I bis III inkl. Postmarketing-Daten erfasst. Impfreaktionen und Nebenwirkungen werden hier nach einem in der jeweiligen Studie vorgegebenen Protokoll aktiv aufgezeichnet. Dieses Protokoll wurde entsprechend den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ ausgearbeitet und dann einer Ethikkommission und den nationalen Behörden zur Beurteilung und Bewilligung vorgelegt. Die Ethikkommissionen und die Behörde beurteilen unter anderem Relevanz, Sinnhaftigkeit und Zumutbarkeit einer klinischen Studie im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung für den in die Studie eingeschlossenen freiwilligen Probanden. Nicht beurteilt wird das Protokoll im Hinblick auf die Erfolgsaussichten für eine Marktzulassung. Obwohl alle Studienprotokolle den gleichen gesetzlichen, regulatorischen und wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen müssen, unterscheiden sich die Protokolle der klinischen Prüfungen meist voneinander.

Die Probanden in klinischen Studien müssen eine ganze Reihe von Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen, damit sie möglichst störungsfrei Effekte zeigen sowie auch risikominimiert an der Studie teilnehmen können. Das bedingt aber wiederum, dass sie nicht als vollkommen repräsentativ für die Bevölkerung, die die Impfung später erhält, angesehen werden können.

Zudem besteht aber die festgeschriebene Verpflichtung, jedenfalls

Tabelle 3: Häufigkeitskategorien laut europäischer Arzneimittelagentur

Kategorie	Definition
Sehr häufig	≥ 1 / 10
Häufig	≥ 1 / 100, aber < 1 / 10
Gelegentlich	≥ 1 / 1.000, aber < 1 / 100
Selten	≥ 1 / 10.000, aber < 1 / 1.000
Sehr selten	< 1 / 10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Quellen: Konvention aus dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedRA) der EMA (European Medicines Agency) [10]

Tabelle 4: Beispiele für Art und Häufigkeit von Impfreaktionen nach Gabe von Totimpfstoffen

Häufigkeit	Art	Totimpfstoff
<i>Häufig</i>	Lokalreaktionen, Unbehagen, Fieber (Def. s. unten), Kopfschmerzen	alle
<i>Selten</i>	Gelenkbeschwerden, Krampfanfälle	HBV
<i>Sehr selten</i>	Kollaps, (Poly-)Neuropathie	alle
<i>HBV = Hepatitis-B-Impfung</i>		
Fieberdefinitionen		
Fieber bei Kindern = rektal gemessene Körpertemperatur >38 °C (entspricht ungefähr der US-Definition: jegliche Temperatur über 100 °F = 37,8 °C); die Messung unter den Achseln ist weniger genau und ergibt einen um 0,3°–0,5 °C niedrigeren Wert. Die Messung im Mund ist bei Kindern nicht ratsam. Die modernen digitalen (= elektronischen, LCD) Fieberthermometer oder Infrarot-Thermometer (Trommelfell oder Stirn) sind ausreichend genau.		
Temperaturbereich (in °C)	Bezeichnung	
37,5–37,9	subfebrile Temperatur	
38,0–38,5	leichtes Fieber	
38,6–39,0	mäßiges Fieber	
39,1–40,0	hohes Fieber	
> 40,0	sehr hohes Fieber	

Quelle: Autoren

alle im Rahmen der klinischen Prüfung auftretenden unerwünschten Ereignisse genau darzustellen, nicht jedoch einen Kausalzusammenhang mit der verabreichten Impfung zu beweisen bzw. zu entkräften. Wird ein solcher Zusammenhang bei Auftreten einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung vermutet oder erscheint möglich, so muss dies der Behörde und der Ethikkommission unverzüglich gemeldet werden.

Die in der Tabelle angegebenen Daten sind aus den verschiedenen klinischen Zulassungsstudien und Postmarketing-Daten zusammengefasst und spiegeln das Repertoire an Beobachtungen im Zusammenhang mit der jeweiligen Arzneimittelspezialität wider. Diese Beobachtungen müssen nicht unbedingt im Zusammenhang mit der Impfung stehen. So wurde z.B. in einer Studie zur Herpes-zoster-Impfung als SAE eine anaphylaktische Reaktion notiert, die 90 Minuten nach Impfung und 30 Minuten nach Genuss von Erdnüssen aufgetreten war. Allerdings hatte dieser Patient eine Placeboinjektion und keine echte Impfung erhalten [18].

Da, wie erwähnt, Studienprotokolle, aber auch die Herstellung und Zusammensetzung der Impfstoffe einzelner Hersteller differieren, ist ein Produktvergleich nicht direkt möglich. Es wurden daher in der Tabelle zu den jeweiligen Impfantigenen (und deren Kombinationen) die Angaben der einzelnen Hersteller in unterschiedlichen Farben eingefügt. Um direkte (und damit sicher auch unfaire!) Vergleiche der einzelnen Impfstoffe zu verhindern, wurde die Farbcodierung nicht aufgelöst, d. h. sie bleibt für den Leser verblindet.

3.2 Daten aus nationalen und internationalen Überwachungsquellen

Impfnebenwirkungen werden – gesetzlich verpflichtend! – auf zwei Ebenen gesammelt und erfasst:

Einerseits durch die europäischen und lokalen Gesundheitsbehörden – in Österreich ist dies die AGES –, andererseits müssen auch die Hersteller selbst entsprechende Datenbanken führen. Diese Systeme bezeichnet man als Pharmakovigilanz, die Grundlagen dafür sind EU-weit detailliert geregelt. Zur adäquaten Auswertung von Spontanmeldungen gibt es Methoden, um valide Signale aus der Datenmenge zu identifizieren. Diese werden einer genauen Evaluierung unterzogen, und gegebenenfalls werden entsprechende

behördliche Maßnahmen gesetzt, um das Risiko zu minimieren bzw. zu unterbinden (Weiteres siehe <http://goo.gl/b4HGh2>). Hinsichtlich der Anzahl von Spontanmeldungen ist immer die Relation zur Exposition und Anwendungsdauer zu beachten.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass nur Nebenwirkungen erfasst werden, die aus dem Blickwinkel des Betrachters so ungewöhnlich waren, dass eine Meldung sinnvoll oder notwendig erscheint – im Wesentlichen also eine umgekehrte Situation wie bei der Datenerfassung aus den klinischen Studien, wo alles erfasst wird, unabhängig von der Einschätzung der Beteiligten.

Auch Pharmakovigilanzsysteme prüfen vorerst nicht die Kausalität einer Nebenwirkung. Sie suchen vielmehr nach „Signalen“, d. h., wenn nach der Markteinführung eines Impfstoffes immer wiederkehrend ein vergleichbares Ereignis gemeldet wird, das aus den klinischen Studien unbekannt oder in anderer Ausprägung bekannt war, dann bedingt ein solches Signal eine tiefergehende Analyse und genaue Beachtung. Details zur Signaldetektion finden sich im

Tabelle 5: Beispiele Impfreaktionen nach Gabe von Lebendimpfstoffen

Häufigkeit	Art	Lebendimpfstoff
<i>Sehr häufig bis häufig</i>	Fieber, Unbehagen, Kopfschmerzen, Exanthem, Durchfall	alle MMR, V, OPV [†]
<i>Gelegentlich bis selten</i>	Parotitis, Generalisierte Lymphadenitis	MMR
<i>Äußerst selten</i>	Paresen, Enzephalitis, Neuropathien	OPV [†] , MMR, Gelbfieber
<i>MMR: Mumps/Masern/Röteln, V: Varizellen, OPV: orale Polio (†OPV in Europa/USA obsolet, nur mehr in Entwicklungsländern in Verwendung)</i>		

Quelle: Autoren

Supplementartikel der AGES zu diesem Thema (<http://goo.gl/b4HGh2>). Die Pharmakovigilanzsysteme sind also besonders geeignet, sehr seltene und auch bisher unbekannt Nebenwirkungen zu erfassen. Und es werden, da keinerlei Vorselektion besteht, auch Daten aus allen Bevölkerungsteilen gesammelt, also auch jenen, die aufgrund individueller – meist gesundheitlicher – Probleme nicht an den klinischen Studien teilnehmen durften.

Diese bilden jedoch nicht die Realität an tatsächlichen Nebenwirkungen ab, da in Österreich manche Impfstoffe nur in kleiner Stückzahl bzw. periodisch schwankend verimpft werden. Zusätzlich spielen weitere Faktoren eine Rolle, wie z.B. die Unkenntnis tatsächlich verimpfter Dosen (da nur Verkaufszahlen vorliegen), das Meldeverhalten der „Health Care Workers“ (HCW), das Medieninteresse oder die Einführung eines gänzlich neuen Impfstoffs.

Trotz dieser Limitationen und Verzerrungen und auch, um für die gelisteten Impfstoffe eine ungefähre Vorstellung an gemeldeten Daten abzubilden, wurden die Impfstoffhersteller gebeten, die Daten aus ihren Pharmakovigilanzsystemen offenzulegen. Auch hier wurde darauf verzichtet, spezifische Daten eines Herstellers dem jeweiligen Präparat zuzuordnen, sofern dies nicht aufgrund der Tatsache, dass es nur ein Produkt gibt, ohnedies zwangsläufig erfolgt.

Um einen realitätsnahen Bezug zu haben, wurden nur maximal drei Parameter erfasst und pro 100.000 verkaufte (dies mit der Ungenauigkeit, dass „verkauft“ nicht immer „verimpft“ bedeutet) Dosen des Impfstoffes angegeben: Gesamtzahl aller gemeldeten Nebenwirkungen (AE = Adverse Event), Gesamtzahl der als „schwerwiegend“ eingestuft Nebenwirkungen (SAE = Severe Adverse Event) und – bei pädiatrischen Impfstoffen – als wichtigen orientierenden Parameter für Ärzte und Eltern die Fieberhäufigkeit. Es ist

letztlich auch zu betonen, dass die Vigilanzdaten teilweise aus unterschiedlichen Zeitperioden stammen. Die Autoren meinen, dass sie trotzdem vergleichbar sind, da darauf geachtet wurde, dass sich die beobachtete Arzneimittelspezialität als solche nicht verändert hat.

Als Beispiel für die genannte tabellarische Darstellung werden hier die Daten für den Sechsfachimpfstoff bei Kleinkindern gezeigt (Tabelle 9).

4. Kausalitätsbeurteilung von AEFI

Laut WHO gibt es fünf Kriterien zur Kausalitätsbeurteilung einer AEFI, wobei für die Zuordnung des Kausalbezugs nicht alle fünf erfüllt sein müssen [19]. Dies sind:

A. Vereinbarkeit, Folgerichtigkeit

Der Zusammenhang des Ereignisses mit der Verabreichung eines Impfstoffes sollte gleichbleibend sein, d.h. wiederholbar an verschiedenen Orten, durch verschiedene Untersucher, durch verschiedene Untersuchungsmethoden, und zur gleichen Schlussfolgerung führen.

B. Stärke des Zusammenhangs

Der Zusammenhang des Ereignisses mit der Verabreichung eines Impfstoffes sollte stark im epidemiologischen Sinn sein und es sollte eine Dosis-Wirkung-Beziehung mit dem Impfstoff bestehen.

C. Spezifität = zuverlässige Zuordnungsmöglichkeit bzw. Unterscheidbarkeit

Der Zusammenhang des Ereignisses mit der Verabreichung eines Impfstoffes sollte unverwechselbar (charakteristisch, einzigartig) mit

Tabelle 6: Seltene bis sehr seltene Impfnebenwirkungen

Impfnebenwirkung	Impfstoff	Pathomechanismus	Häufigkeit
Anaphylaxie	Verschiedene (Antigen und andere Impfstoffbestandteile)	Typ-I-Allergie	Ca. 1:1 Mio.
Fieberkrampf	Kinderimpfstoffe (MMRV > MMR + V)	Krampfschwelle wird durch Fieber gesenkt	selten – gelegentlich
Ausgedehnte Schwellung einer Extremität	Td(D)aP, Influenza, Pneumo 23	unbekannt, Typ-III-allergische Reaktion (?)	äußerst selten, genaue Zahlen unbekannt
HHE ¹	wP ^{3,†} und andere Kinderimpfstoffe	unbekannt	sehr selten
Thrombopenie	MMR/MMRV	unbekannt; Thrombopenie auch durch M/V-Wildvirus	1:30.000 – 1:50.000
Apnoe	Kinderimpfstoffe bei sehr früh geborenen Kindern	Interleukine?	Promill- bis Prozentbereich
Invagination	Rotavirus-Impfstoffe	unbekannt	1–2 / 100.000 (1. Impfung)
Arthritis	Röteln	unbekannt	Einzelfälle
GBS ²	H1N1-Impfung; fraglich bei saisonaler Grippeimpfung	Mimikry?	1–2:1 Mio.
Meningitis	Mumps (Urabe [‡] , Leningrad-Zagreb [‡])	geringere Attenuierung als Jeryl Lynn [‡]	1:5.000 – 1:10.000
Paralyse	Orale Polioimpfung [†]	Reversion des Impfvirus zu pathogenem Polio Stamm	1–2:1 Mio.
Narkolepsie	AS03-adjuvantierter H1N1-Impfstoff	unbekannt; HLA-DQB1*0602 Assoziation	2–8:100.000

¹HHE: hypotone, hyporesponsive Episode; ²GBS: Guillain-Barré-Syndrom; ³wP: whole cell Pertussis Vakzine; [†]nicht mehr relevant; [‡]Impfstämme

Quellen: [11–13]

dem Impfstoff sein und nicht häufig, spontan oder allgemein im Zusammenhang mit anderen Reizen oder Umständen vorkommen.

D. Zeitliche Beziehung

Zwischen dem Ereignis und der Verabreichung eines Impfstoffes sollte eine eindeutige zeitliche Beziehung bestehen. Die Verabreichung des Impfstoffes sollte den frühesten Anzeichen des Ereignisses oder einer eindeutigen Verschlechterung einer andauernden Gesundheitsstörung vorausgehen.

E. Biologische Plausibilität

Der Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Verabreichung eines Impfstoffes sollte schlüssig sein, d.h. glaubwürdig und erklärbar entsprechend den bekannten Tatsachen über den natürlichen Verlauf und die Biologie (Gesetzmäßigkeit) der Erkrankung.

Aus diesem Grund wird heute als Teil einer Impfstoffzulassung ein Risikomanagementplan gefordert. Bei der Impfstoffsicherheit nach Zulassung sind zwei Aspekte zu unterscheiden, nämlich die passive und die aktive Surveillance. Passive Surveillance umfasst Spontanberichte von AEFI, Disproportionalitätsanalysen und „Observed vs. expected“-Analysen. Aktive Surveillance besteht aus Phase-IV-Studien, epidemiologischen Studien und dem Verlinken von großen Datenbanken.

4.1 Hintergrundinzidenz versus Risikoerhöhung einer Erkrankung nach Impfung

Um bei der Einführung einer Impfung und dem Auftreten eventuell mit dieser Impfung assoziierter Krankheitsbilder überhaupt solide Daten zu haben, muss man zuerst die üblicherweise in der Bevölkerung auf tretende Zahl derartiger Erkrankungen bestimmen. Diese Zahl wird als „Hintergrundmorbidity“ bezeichnet. Erst wenn sich bei Einführung einer Impfung eine über der Hintergrundmorbidity liegende Häufung eines Krankheitsbildes abzeichnet, wird dies als Signal zu werten sein.

Im Zusammenhang mit der Einführung der HPV-Impfung wurde die Hintergrundmorbidity bestimmter Erkrankungen bei Mädchen und jungen Frauen ermittelt, noch bevor der Impfstoff zur Verfügung

stand. Es wurde also untersucht, welche Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten wären, wenn man bereits mit der Impfung begonnen hätte. Dabei fand man, dass innerhalb von sechs Wochen nach einer hypothetisch erfolgten HPV-Impfung pro 100.000 weibliche Impflinge 81,3 Fälle von Asthma, 45,8 Fälle von Allergien, 12,8 Fälle von Diabetes, 4,05 Fälle von entzündlichen Darmerkrankungen, 4,0 Fälle von Schilddrüsenerkrankungen, 2,0 Fälle von systemischem Lupus erythematoses und ein Fall von multipler Sklerose oder Optikusneuritis auftreten würden (Hintergrundinzidenz). Es gibt demnach eine nicht unerhebliche Zahl von mehr als einem Patienten pro 1.000 Geimpfte, die rein zufällig auftreten würden und in unmittelbarem Zusammenhang mit einer Impfung gebracht werden könnten [16]. Diese Zahlen galten als Basisinformation für die Bewertung von AEFI nach HPV-Impfung und zeigten, dass die erhobenen Hintergrundinzidenzen dieser Zustände in keinem einzigen Fall durch die HPV-Impfung signifikant zunehmen.

Allerdings ist auch darauf hinzuweisen, dass dieser Unterschied keineswegs in allen Fällen konsequent durchgehalten wurde bzw. wird. Für jeden neuen zur Zulassung eingereichten Impfstoff wird das Dossier bestehend aus Daten zur Herstellung, Präklinik und Klinik evaluiert und das Nutzen-Risiko-Profil in der Produktinformation entsprechend abgebildet. Da die Herstellung von Impfstoffen selbst bei identer Indikation (z.B. FSME) mitunter verschieden ist und auch unterschiedliche Studiendesigns eine Rolle spielen, werden Studien verschiedener Dossiers nicht direkt verglichen. Kann die Kausalität eines Ereignisses im Zusammenhang mit der Verabreichung eines Arzneimittels nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, wird es in die Fach- und Gebrauchsinformation des jeweiligen Produktes aufgenommen. Viele Hersteller sehen eine Aufnahme solcher zeitlich assoziierten, aber kausal unklaren unerwünschten Ereignisse in die Produktinformation als Sicherheitsmaßnahme an, da zumindest darauf hingewiesen wird, dass derartige Ereignisse nach der Impfung auftreten können bzw. nicht mit Sicherheit auszuschließen sind.

Ein Kuriosum stellen die Produkte Varivax® und ProQuad® dar, in deren Produktinformationen u.a. Nebenwirkungen wie z.B. ein

Tabelle 7: Ursachenspezifische „Adverse Events Following Immunization“-(AEFI)-Subgruppen

Definition	Erläuterung	Beispiele
<i>Impfprodukt-bedingte Reaktion</i>	AEFI, die durch eine oder mehrere dem Impfstoff inhärente Eigenschaften verursacht oder hervorgerufen wurde	Thrombopenie nach MMR-Impfung Exanthem oder Urtikaria
<i>Impfqualitätsmangel-bedingte Reaktion</i>	AEFI, die durch einen oder mehrere Qualitätsmängel ¹ des Impfstoffes einschließlich seines Applikationsgeräts verursacht oder hervorgerufen wurde	Erkrankung durch ungenügende Attenuierung des Erregers bei Lebendimpfung Ungenügende Immunogenität der Impfung aufgrund falscher Lagerung
<i>Impfanwendungsfehler-bedingte Reaktion</i>	AEFI, die durch unangebrachte ² Handhabung, Verschreibung oder Verabreichung einer Impfung verursacht wurde und daher vermeidbar wäre	Lokale Entzündung (Schwellung, Rötung, Schmerzen), z.B. durch irrtümliche s.c. Injektion einer i.m. zu administrierenden Vakzine Falsche Indikationsstellung (Übersehen einer Kontraindikation)
<i>Impfangst-bedingte Reaktion</i>	AEFI, die durch Angst vor der Impfung entsteht	Vasovagale Reaktionen Hyperventilationsreaktionen Stress-bedingte psychische Störungen
<i>Zufälliges, gleichzeitiges Ereignis</i>	AEFI, die nicht durch das Impfstoffprodukt, einen Impffehler oder Angst vor der Impfung entsteht	Jedliches Krankheitsereignis, das zufällig in kürzerem Zeitabstand nach der Impfung auftritt, wie z. B. Infektion, allergische Erkrankung und vieles mehr

¹ Als Qualitätsmangel wird hier jegliche Abweichung des Impfstoffes von seinen definierten Qualitätsspezifikationen bezeichnet.

² „Unangebracht“ bezieht sich hier auf einen Gebrauch (Handhabung, Verschreibung oder Verabreichung) abseits des aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage oder aufgrund von Expertenempfehlungen im jeweiligen Land Zugelassenen und Empfohlenen

Quelle: [14]

Tabelle 8: Klinische Kategorien von „Adverse Events Following Immunization“ (AEFI)

AEFI	Kriterien	Totimpfung	Lebendimpfung
Lokalreaktionen			
<i>Geringe bis mäßige Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Rötung, Schwellung oder Schmerzen an der Impfstelle 	0–48 h	0–48 h
<i>Starke Reaktionen / Arthusreaktion</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn innerhalb von 48 h nach Impfung UND • Rötung, Schwellung, Schmerzen erstrecken sich über den Oberarm (bzw. Extremitätenteil der Einstichstelle) und ev. über das nächste Gelenk hinaus 	0–48 h	0–48 h
<i>Infizierter Abszess</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ärztlich diagnostiziert UND • Abszessmaterial ist purulent (positive Gram-Färbung oder Kultur) ODER • Lokale Entzündungszeichen UND • Besserung auf antimikrobielle Therapie 	0–7 d	0–7 d
<i>Steriler Abszess</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Persistiert > 1 Monat, ist > 2,5 cm und/oder zeigt offensichtliche Sekretion UND • Material aus der Raumforderung ist nicht purulent UND • Fehlen lokaler Entzündungszeichen ODER • Keine Besserung auf antimikrobielle Therapie 	0–7 d	0–7 d
<i>Knoten</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ist > 2,5 cm • Persistiert > 1 m 	0–7 d	0–7 d
<i>Celulitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ärztlich diagnostiziert UND • Charakterisiert durch mindestens 3 lokale Zeichen oder Symptome: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, Erythem, Verdickung oder Schwellung, Überwärmung 	0–7 d	0–7 d
Systemische Reaktionen			
<i>Fieber</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber*, wenn es im Zusammenhang mit irgendeiner anderen der beschriebenen (lokalen +/- systemischen) Reaktionen auftritt 	0–72 h	0–72 h
<i>Exanthem</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Generalisiertes Exanthem, für das ärztliche Hilfe gesucht wird und von dem eine Beziehung zur Impfung angenommen wird • Jegliches Exanthem, das Hospitalisierung oder Notfallbehandlung erfordert 	0–7 d	5–26 d
<i>Lymphadenopathie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung eines oder mehrerer Lymphknoten, $\geq 1,5$ cm UND/ODER • Sezernierender Abszess über einem Lymphknoten 	0–6 d	1–6 m
<i>Hypoton-hyporesponsive Episode</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ärztlich diagnostiziert UND • Reduzierter Muskeltonus UND • Hyporesponsivität UND • Blässe oder Zyanose UND • Kind unter 2 Jahren 	0–48 h	0–48 h
<i>(Persistierendes) Schreien, Säuglinge bis zum 1. Lebensjahr</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliches, unaufhörliches Schreien, das mindestens 3 h dauert 	0–72 h	0–72 h
<i>Parotitis/Orchitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ärztlich diagnostiziert nach MMR-Impfung 	/	5–30 d
<i>Erbrechen/Diarrhoe</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 Episoden in 24 h UND • Schweres Zustandsbild (z. B. explosives Erbrechen, wässrige Diarrhoe) 	0–72 h	0–72 h

Fortsetzung nächste Seite

Schlangenbiss als „nicht giftiger Biss/Stich“ oder ein Sonnenbrand gelistet sind. In solchen Fällen ist es offensichtlich, dass kein Kausalzusammenhang besteht. Im forensischen Sinn ist dieses Vorgehen besonders bei seltenen Erkrankungen wie z.B. der ätiologisch ungeklärten Opticusneuritis kritisch zu betrachten, da – wie Prozesse aus der jüngsten Vergangenheit zeigen – der Unterschied zwischen Nebenwirkung (kausaler Zusammenhang) und AEFI (Ereignisse, die einen zeitlichen jedoch nicht zwingend einen kausalen Zusammenhang zur Impfung aufweisen) juristisch nicht erkennbar ist. Hier wird davon ausgegangen, dass ein Ereignis, das in der Fachinformation als Nebenwirkung vermerkt ist, auch einen kausa-

len Zusammenhang mit der Impfung aufweisen muss. Dadurch ergibt sich das Problem, dass einerseits aus juristischer Sicht die gelistete Nebenwirkung ein verifiziertes Ereignis darstellt, während aus wissenschaftlicher Sicht die Ätiologie ungeklärt ist und die Impfung als Ursache lediglich nicht ausgeschlossen werden kann.

Selbst bei sehr großen Patientenzahlen in Zulassungsstudien gibt es gewisse statistisch bedingte Grenzen für die Möglichkeit, seltenere Nebenwirkungen vor Zulassung eines Impfstoffs zu erfassen. Die Zahl der notwendigen Studienteilnehmer zur Erfassung eines erhöhten Risikos für bestimmte Nebenwirkungen hängt einer-

Tabelle 8 (Fortsetzung): Klinische Kategorien von „Adverse Events Following Immunization“ (AEFI)

AEFI	Kriterien	Totimpfung	Lebendimpfung
Allergische Reaktionen			
<i>Allergische Reaktionen</i>	• Jegliche allergische Reaktion (Quaddeln, Bronchospasmus, Ödem) innerhalb von 72h nach Impfung	0–72 h	0–72 h
<i>Anaphylaxie</i>	• Alle AEFI, die zum Zeitpunkt des Auftretens als Anaphylaxie behandelt werden	0–24 h	0–24 h
<i>Okulo-respiratorisches Syndrom (ORS)</i>	• Beidseits gerötete Augen und respiratorische Symptome innerhalb von 24h nach Influenzaimpfung		Influenza 0–24 h
Neurologische Ereignisse			
<i>Kramfanfall</i>	• Febrile oder afebrile Krampfanfälle, sofern sie innerhalb des angegebenen Zeitraums auftreten	0–3 d	5–42 d
<i>Enzephalopathie / Enzephalitis</i>	• Ärztlich diagnostiziert	0–15 d	2–42 d
<i>Meningitis</i>	• Ärztlich diagnostiziert und ohne andere erkennbare Ursache	0–15 d	2–42 d
<i>Parästhesien</i>	• Ärztlich diagnostiziert mit Dauer > 24 h	0–7 d	0–7 d
<i>Lähmung</i>	• Ärztlich diagnostiziert mit Dauer > 24 h	0–15 d	2–42 d
<i>GBS</i>	• Ärztlich diagnostiziert	0–8 w	0–3 m
<i>Idiopathische Fazialisparese</i>	• Ärztlich diagnostiziert	0–8 w	0–3 m
Verschiedene			
<i>Thrombozytopenie</i>	• Ärztlich diagnostiziert innerhalb von 30 d nach Impfung	0–30 d	0–30 d
<i>Arthralgie / Arthritis</i>	• Jegliche Arthralgie/Arthritis nach MMR-Impfung, die länger als 24h dauert	/	Nach MMR-Impfung: 0–42 d
<i>Intussuszeption</i>	• Jegliche Intussuszeption nach Rotavirusimpfung	/	Nach Rotavirus-Impfung: 0–42 d
<i>Synkope mit Verletzung</i>	• Jegliche Synkope mit Verletzung nach Impfung	0–24 h	0–24 h
<i>Tod</i>	• Jeglicher, zeitlich mit der Impfung verbundener Todesfall, in dem keine andere Todesursache gefunden werden kann	Innerhalb 1 m	Innerhalb 1 m
<i>Fötaler Tod oder Anomalie</i>	• Jeglicher fötale Tod oder jegliche fötale Anomalie nach Impfung einer schwangeren Frau	/	/
*Fieberdefinitionen siehe Tabelle 4; h = Stunden, d = Tage, w = Wochen, m = Monate; MMR: Masern/Mumps/Röteln; GBS: Guillain-Barré-Syndrom			

Quelle: adaptiert nach [17]

seits von der Hintergrundinzidenz des jeweiligen Ereignisses ab, andererseits von der Erhöhung des relativen Risikos durch die Impfung. Sind sowohl Hintergrundinzidenz als auch relatives Risiko niedrig, so geht die notwendige Teilnehmerzahl ins Extreme. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, müsste man z.B., um gegenüber der Hintergrundinzidenz einer Erkrankung von 1 : 10.000 ein fünfmal erhöhtes Risiko einer Erkrankung durch Impfung zu erfassen, über 30.000 Probanden in eine Studie einschließen.

Ein historisches Beispiel ist das Auftreten von Intussuszeptionen nach oraler Rotavirusimpfung (RRV-TV – RotaShield®), eine AEFI, die trotz Phase-III-Studien mit über 60.000 Teilnehmern erst im Zuge der Postmarketing-Surveillance erkannt wurde – dieser Impfstoff wurde in der Folge vom Markt genommen [20]. Das Risiko

einer Invagination durch die heute verwendeten, weiterentwickelten Rotavirusimpfstoffe liegt bei etwa 1 : 65.000 [21].

5. Gefürchtete Langzeitnebenwirkungen

Einer der häufigsten Befürchtungen von Eltern ist der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Autismus und der Entstehung von Allergien und Autoimmunitäten nach Impfungen [23]. Aufgrund der Wichtigkeit wird diesem Thema für eine entsprechende Beratung in der Praxis noch ein eigenes Paper gewidmet werden. Im Folgenden sind aber bereits hier klassische Beispiele (Autismus, MS, GBS, SIDS, Allergien) angeführt, bei denen klar ein Zusammenhang zwischen Impfung und Entstehung von bestimmten Erkrankungen widerlegt werden kann:

Große, gut designte epidemiologische Studien [24–29] und systematische Reviews [30,31] haben keine ausreichenden Beweise

gefunden, um eine Assoziation zwischen Lebendimpfstoffen wie Masern-Mumps-Röteln und Autismus oder auch anderen Entwicklungsstörungen andererseits zu belegen [32].

Eine Studie von Wakefield, die 1998 publiziert [33] und 2010 vom „Lancet“ zurückgezogen wurde [34], vermutete anhand einer Fallserie von nur zwölf Kindern ohne Kontrollgruppe einen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus. Die darauf folgenden Diskussionen führten zu großer Verunsicherung und zum Rückgang der MMR-Durchimpfungsrate in einigen Ländern, z.B. in Großbritannien von 92% (1995–96) auf 80% (2004). Im weiteren Verlauf konnte eine ganze Reihe akribisch genauer und groß angelegter Studien keinen Zusammenhang zwischen Autismus und MMR-Impfung finden [35]. Obwohl mittlerweile gezeigt wurde, dass die besagte Studie eine vorsätzliche Fälschung war, wird der damals vermutete Zusammenhang immer noch zitiert.

Was die multiple Sklerose (MS) anlangt, so gibt es zwei gut designte, groß angelegte und wissenschaftlich akribisch durchgeführte Studien, die einen Link zwischen Hepatitis-B (HBV)-Impfung und MS [36] bzw. einer Reihe verschiedener Impfungen und MS [37] ausschließen. In ähnlicher Weise konnte auch keine Assoziation zwischen der FSME-Impfung und einer mittels MRI nachgewiesenen MS-Aktivität, einem Schub oder einer Krankheitsprogression festgestellt werden [38]. Im Rahmen eines WHO-Positionspapiers zur FSME-Impfung [39] wurde bestätigt, dass selbst groß angelegte Postmarketingstudien keinerlei Anzeichen für Severe Adverse Events – zu denen auch MS zählt – festgestellt wurden (die häufigsten Reaktionen beziehen sich auf erhöhte Temperatur und Schmerzen an den Einstichstelle).

Systematische Reviews bestätigen diese Resultate [40–42]. Nur in einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen HBV-Vakzinierung

und MS postuliert [43]. Diese Studie zeigte aber eine Reihe von methodologischen Problemen und Ungenauigkeiten. Dementsprechend konnte dieses Ergebnis auch nicht in einer großen Studie mit entsprechend großer Datenbank bestätigt werden [42,44–46]. Immunologische Studien, die T-Zell-Antworten von gesunden und MS-Patienten nach HBV-Impfung untersuchten, konnten weder veränderte Lymphozytenantworten noch bestimmte HLA-Assoziationen finden [47,48]. Sicherlich werden weitere immunologische Untersuchungen über den Einfluss von Infektionen auf den Verlauf einer MS und dabei gebildete kreuzreagierende Antikörper gegen neuronales Gewebe mehr Aufschluss über die pathophysiologischen Vorgänge dieser Erkrankung liefern.

Ein Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) wurde ebenfalls postuliert, konnte jedoch weder für die Meningokokken-Konjugatimpfung [49] noch für eine Reihe anderer Routineimpfungen [50] bestätigt werden. Lediglich nach der Influenza-H1N1-Impfung kam es zu einem minimalen Anstieg von GBS-Fällen in der Größenordnung von 1–2 zusätzlichen Fällen pro einer Million Geimpfter [51–53]. Doch auch hier übersteigt das Krankheitsrisiko der Influenza bei Weitem das geringe GBS-Risiko. Zudem sei in diesem Zusammenhang nochmals auf die Hintergrundmorbidity (Punkt 4.1) verwiesen.

Zwischen dem plötzlichen Kindstod („Sudden Infant Death Syndrome“ – SIDS) und Impfungen gibt es keinen Zusammenhang [54–56], bzw. scheinen Impfungen das SIDS-Risiko sogar zu senken [57–61].

Im Zuge der „Hygiene-Hypothese“, die postuliert, dass es durch steigende hygienische Maßnahmen und dadurch geringere Auseinandersetzung des Immunsystems mit mikrobiellen Erregern zu einer Verschiebung der Immunantworten in Richtung Allergien und

Tabelle 9: Sechsfachimpfstoff bei Kleinkindern – mögliche AEFI*

Di/Det/Pert/Polio/HepB/Hib – Adj (Sechsfach-Impfstoff)		
Nebenwirkungen Phase I–III (inkl. Postmarketing-Daten)	sehr häufig > 1 / 10	Appetitverlust, ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit, Unruhe, Fieber > 38°C, Lokalreaktionen (Schmerzen, Rötung, Schwellung bis 5 cm), Mattigkeit
	häufig > 1 / 100 (< 1 / 10)	Erregbarkeit, Durchfall, Erbrechen, Fieber > 39,5°C, Lokalreaktionen (Verhärtung, Schwellung > 5 cm)
	gelegentlich > 1 / 1.000 (< 1 / 100)	Somnolenz, Husten, diffuse Schwellung an der geimpften Extremität, mitunter unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenkes
	selten > 1 / 10.000 (< 1 / 1.000)	Hautausschlag
	sehr selten < 1 / 10.000	Dermatitis, Krampfanfälle mit/ohne Fieber
	Einzelfälle	Paralyse, Neuropathie, GBS, Enzephalopathie, Enzephalitis, Meningitis
	nicht bekannt [†]	Lymphadenopathie, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen (einschl. Urtikaria), allergische Reaktionen (einschl. Pruritus), Kollaps- oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode), Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. SSW), Angioödem, Schwellung der gesamten geimpften Extremität, ausgedehnte Schwellung an der Injektionsstelle, Lokalreaktion (Verhärtung, Bläschen)
	Fieber bei Kindern	ja
Anmerkungen		
Pharmakovigilanzdaten auf Basis der von Zulassungsinhabern zur Verfügung gestellten Angaben (http://goo.gl/EUMpV7)	AE ¹	15,33–61,34 / 100.000
	SAE ²	4,45–17,81 / 100.000
¹ AE = adverse event; ² SAE = severe adverse event; [†] nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar *Eine Auflistung der AEFI zu allen anderen Impfantigenen finden Sie unter http://goo.gl/EUMpV7		

Stand der Information: März 2013

Tabelle 10: Notwendige Zahl an Studienteilnehmer pro Gruppe zur Erfassung eines erhöhten Risikos

Hintergrundinzidenz	Relatives Risiko bei Impfung			
	2	5	10	20
1/100	2.515	332	121	50
1/1.000	25.476	3.416	1.272	551
1/10.000	255.083	34.246	12.780	5.564
1/100.000	1.551.155	342.554	127.860	55.690

Schattierte Zellen geben realistisch erreichbare Zahlen von Studienteilnehmern an.

Quelle: [22]

allergischen Reaktionen kommt, wurden auch Impfungen für einen reduzierten mikrobiellen Druck auf das Immunsystem verantwortlich gemacht, sodass vermehrt Allergien entstehen könnten. Eine jüngst durchgeführte Studie mit mehr als einer halben Million Kindern stellt aber die Hygienehypothese insofern infrage, als sie aufzeigt, dass gerade eine atopische Immunitätslage mit einer erhöhten Suszeptibilität für bestimmte Infektionen einhergeht und daher ein Schutz durch Impfungen bei atopischen Personen besonders vor teilhaft ist [62]. Zudem konnten zahlreiche Studien zeigen, dass es zu keinen erhöhten allergischen Reaktionen, Asthma, atopische Dermatitis etc. nach Impfungen gekommen ist [63–66].

Die wissenschaftlichen Studien zur Impfstoffsicherheit, die in den letzten Jahren vermehrt durchgeführt wurden, zeigen mit zunehmend robuster Datenlage klar auf, dass die Nutzen-Risiko-Relation von Impfungen sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesamtpopulation eindeutig zugunsten der Impfungen zu bewerten ist.

6. Rolle von Hilfsstoffen, insbesondere Adjuvanzien

Abgesehen von Impfantigenen enthalten Impfstoffe auch weitere Inhaltsstoffe, die man in Hilfsstoffe und Produktionsrückstände einteilen kann. Bei Hilfsstoffen handelt es sich um Adjuvanzien, Stabilisatoren und Konservierungsmittel (z.B. Thiomersal, das mittlerweile allerdings aus nahezu allen Impfstoffen eliminiert wurde), bei Produktionsrückständen um Substanzen aus dem Herstellungsprozess, die in Spuren im Endprodukt vorhanden sein können, z.B. Formaldehyd von der Inaktivierung, Antibiotika (jedoch keine Penicilline oder Cephalosporine) oder Fremdproteine wie z.B. Ovalbumin oder Humanalbumin. Solche Substanzen können grundsätzlich zu allergischen oder toxischen Nebenwirkungen (AEFI) führen; dies ist allerdings nur sehr selten der Fall. Generell ist festzuhalten, dass seit der Einführung der Kombinationsimpfstoffe die Gesamtmenge an Hilfs- und Zusatzstoffen in Impfstoffpräparaten stark reduziert wurde. Im Falle von Formaldehyd, einer Substanz, die u.a. vom eigenen Stoffwechsel produziert wird und mit der Nahrung aufgenommen wird, ist die im Impfstoff enthaltene Menge vergleichsweise äußerst gering: in Impfstoffen sind 0,001, maximal 0,2 mg enthalten. Mit der Nahrung werden täglich bis zu 14 mg Formaldehyd aufgenommen und die tägliche Eigenproduktion beträgt etwa 50 mg bei einer Halbwertszeit von 1,5 Min. [67].

Weiters wurden viele Impfstoffe „re-formuliert“ und werden nun ohne nennenswerte Mengen an Hilfsstoffen, die Anlass zur Sorge für Nebenwirkungen gegeben haben, angeboten. Im Zuge der Herstellung von Einmalspritzen konnte auf die Zugabe von Konservierungsmitteln völlig verzichtet werden (z.B. Formaldehyd) und somit die Gesamtmenge an Hilfs- bzw. Zusatzstoffen stark reduziert werden.

In vielen Fällen ist es zudem möglich, auf einen anderen Impfstoff auszuweichen, der den betreffenden Hilfs-/Zusatzstoff nicht enthält, wodurch eine tatsächliche Kontraindikation zu einer Impfung in den meisten Fällen nicht gegeben ist [67].

Die Aufgaben von Adjuvanzien bestehen in einer Verstärkung der Immunogenität von Impfantigenen, der Verringerung der Antigenosidose und der Reduktion der Anzahl an Immunisierungen, der Induktion von Langzeitimmunität, der Immunmodulation (B-Zell-/T-Zell-Immunität), der Verbesserung der Effektivität von Impfungen bei Immuninkompetenten (Älteren, Immunsupprimierten, Neugeborenen) und der verbesserten Antigenaufnahme über die Mukosa. Adjuvanzien sollen ein niedriges Nebenwirkungsprofil bzw. eine geringe Toxizität aufweisen. Im Gegensatz zu früher werden heute Adjuvanzien bereits im Rahmen der Impfstoffherstellung getestet. Nicht notwendig sind Adjuvanzien in Lebendimpfstoffen, viralen oder bakteriellen Ganzzellvakzinen und Polysaccharidimpfstoffen.

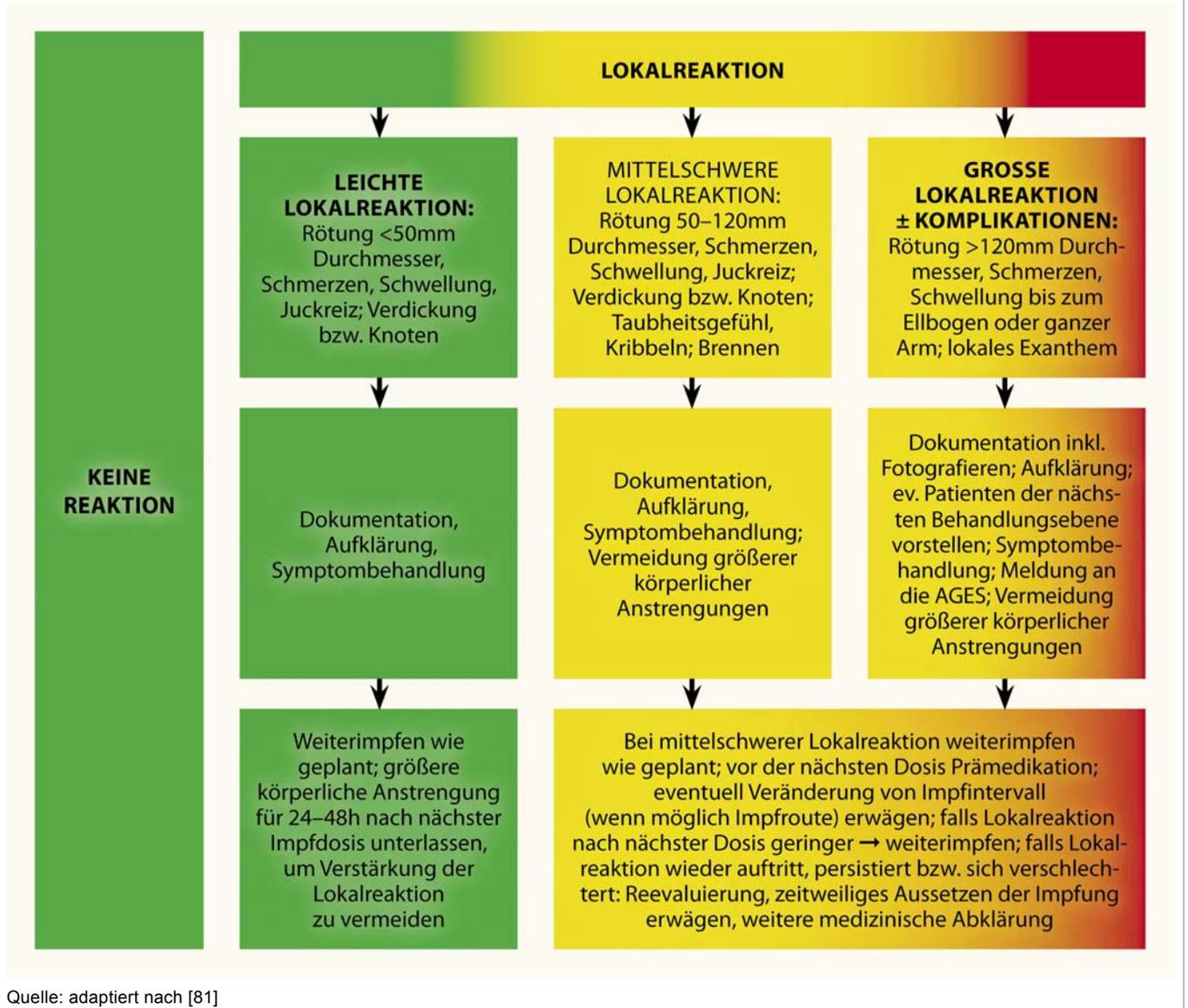
Die Notwendigkeit zur Verwendung von Adjuvanzien ergibt sich hingegen bei proteinbasierten Vakzinen (hoch gereinigte, rekombinante oder Teilantigenimpfstoffe).

Nach der Funktion lassen sich zwei Arten von Adjuvanzien unterscheiden, zum einen solche, die als Vehikel, Carrier oder Depot fungieren, zum anderen solche, die als Immunstimulatoren wirken. In erstere Kategorie der in den derzeit lizenzierten Impfstoffen verwendeten Adjuvanzien zählen Mineral(Aluminium)salze, Emulsionen (Squalene/Wasser), Virosomen oder Virus-like Particles. Zur zweiten Kategorie zählen die Immunstimulatoren wie z.B. Toll-like-Rezeptor-4-Agonisten (Monophosphoryl-Lipid A) oder bakterielle Toxine.

Am längsten bekannt sind Aluminium-hältige Adjuvanzien (im Jahre 1925 von Gaston Ramon und Alexander Glenny entdeckt und seither in Verwendung), obwohl ihr genauer Wirkmechanismus erst vor Kurzem erforscht und größtenteils erklärt wurde [68,69]. Ein längeres Verweilen von Aluminium-Depots wurde bei Patienten, die wegen suspekten inflammatorischen Muskelerkrankungen biopsiert wurden, an der Injektionsstelle nachgewiesen. Diese Erkrankung wurde als Makrophagische Myofasziitis (MMF) beschrieben [70,71]. Die Tatsache, dass MMF bei nur sehr wenigen Personen auftritt, kann durch eine bestimmte HLA-Assoziation (HLA-DRB1*01) erklärt werden. Die derzeit ungenügende Datenlage für einen kausalen Zusammenhang zwischen Aluminium-hältigen Impfstoffen und dieser Erkrankung rechtfertigt es in keiner Weise, die Sinnhaftigkeit von Impfungen infrage zu stellen, unterstreicht aber klar die Notwendigkeit für entsprechende epidemiologische Follow-up-Studien.

Squalen-hältige Adjuvanzien wie MF59™ oder AS03™ erhöhen die Antigenaufnahme und aktivieren lokale Immunzellen [72–74]. Ein Zusammenhang zwischen Squalen und dem sogenannten Golfkriegssyndrom wurden in entsprechenden Studien nicht bestätigt [75,76]. Einen tatsächlichen Zusammenhang gibt es aber offenbar zwischen der Verabreichung der AS03-adjuvantierten H1N1-Impfung (Pandemrix®) und dem Auftreten von Narkolepsien. Daten dazu existieren vor allem aus Finnland [77], Schweden [78] und England [79]. Die Assoziation war trotz der Möglichkeit von Fehlerquellen (die Zahl der Narkolepsiemeldungen stieg nach dem ersten Medienbericht in Finnland stark an, man spricht von einem „Awareness-Bias“) so stark, dass sie nicht durch zufällige Schwankungen erklärt werden konnte. Die Ursache der Narkolepsie ist unbekannt. Es gibt aber eine Beziehung zu HLA-DQB1*0602. Hypocretin-1-Defizienz könnte durch die Impfung in Kombination mit dem Adjuvans (Squalen, Vitamin E, Polysorbat 80) getriggert werden.

Abbildung 3a: Management von AEFI – Lokalreaktionen



Neuere Adjuvanzen sind u. a. Virosomen, Toll-like-Rezeptor-Agonisten und mukosale Adjuvanzen; für Letztere gibt es mit der transkutanen Verabreichung auch einen neuen Applikationsweg. Allerdings sind die klinischen Erfahrungen mit neueren Adjuvanzen bei bestimmten Patientengruppen, wie vor allem bei Kindern und schwangeren Frauen, noch gering.

Vermehrte Studien zu den genauen Wirkmechanismen von Adjuvanzen sind im Gange, um die Effekte von Adjuvanzen erklären und mögliche Zusammenhänge mit immunologischen/(patho)physiologischen Vorgängen besser verstehen und auch vorhersehen zu können.

7. Forensische Aspekte: Impfschäden

Grundlage für die gutachterliche Beurteilung von vermuteten Impfschäden ist das Impfschadengesetz, das eine Unterscheidung zwischen Impfreaktion, Impfkrankheit und Impfkomplikation trifft (siehe Punkt 2 – „Definitionen“).

Zur Kausalitätsbeurteilung muss der Gutachter zunächst feststellen, ob eine eindeutige Diagnose vorliegt. Dazu sind folgende Fragen zu beantworten:

- Wurde eine Impfung durchgeführt, welche, Charge, wann, wo?
- Liegt eine dauernde Gesundheitsschädigung vor?

- Welche Auswirkung hat die festgestellte Gesundheitsschädigung?
- Ist die Differenzialdiagnose anderer möglicher Erkrankungen abgeklärt?

Für die Anerkennung eines Impfschadens muss eine Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen Impfung und Erkrankung gegeben sein. Das heißt, dass nach der geltenden wissenschaftlichen Lehrmeinung erheblich mehr für als gegen einen ursächlichen Zusammenhang spricht. Die bloße Möglichkeit einer Verursachung reicht für die Begründung eines Anspruchs nicht aus. Die ärztlichen Sachverständigen dürfen sich nicht darauf beschränken, einen ursächlichen Zusammenhang zu verneinen oder zu bejahen. Die Behörde hat anhand der dem Gutachten zugrunde gelegten Tatsachen die Schlüssigkeit des Gutachtens kritisch zu prüfen und einer sorgfältigen Beweiswürdigung zu unterziehen. Die Darstellung eines wahrscheinlichen kausalen Zusammenhanges im Gutachten hat folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Welche ärztlichen Befunde sprechen für einen Zusammenhang mit der Impfung?
- Wie gewichtig ist jede einzelne dieser Pro-Schlussfolgerungen?
- Welche ärztlichen Befunde sprechen gegen einen Zusammenhang mit der Impfung?

- Wie gewichtig ist jede einzelne dieser Kontra-Schlussfolgerungen?

Zur Darstellung und Bewertung eines wahrscheinlichen kausalen Zusammenhangs ist es sehr bedeutsam, ob ein biologisch plausibler Grund als Ursache vorliegt und ob die Symptome als Impfreaktion oder -komplikation in der Literatur bekannt sind.

Zur Kausalitätsbeurteilung siehe auch die fünf WHO-Kriterien, die am Anfang von Punkt 4 dargestellt sind.

In Österreich besteht laut § 75 Arzneimittelgesetz sowie der darauf beruhenden Pharmakovigilanz-Verordnung für Ärztinnen und Ärzte die Pflicht, Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen zu melden. Adressiert werden müssen diese Meldungen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) im Rahmen der AGES-Medizinmarktaufsicht. Entsprechende Meldebögen sind beim BASG erhältlich bzw. können im Internet unter www.basg.gv.at heruntergeladen werden [80].

Impfschäden sind juristisch von der Impfnebenwirkung zu trennen. Sie sind im Impfschadengesetz abgehandelt und sehen Entschädigungen vor. Ein solcher Impfschaden besteht per definitionem dann, wenn durch eine Impfung eine schwere bleibende Behinderung verursacht wird. Dabei handelt es sich meist um neurologische Erkrankungen wie z.B. Lähmungen oder geistige Behinderungen infolge einer Meningitis. Solche schweren Komplikationen treten

äußerst selten auf.

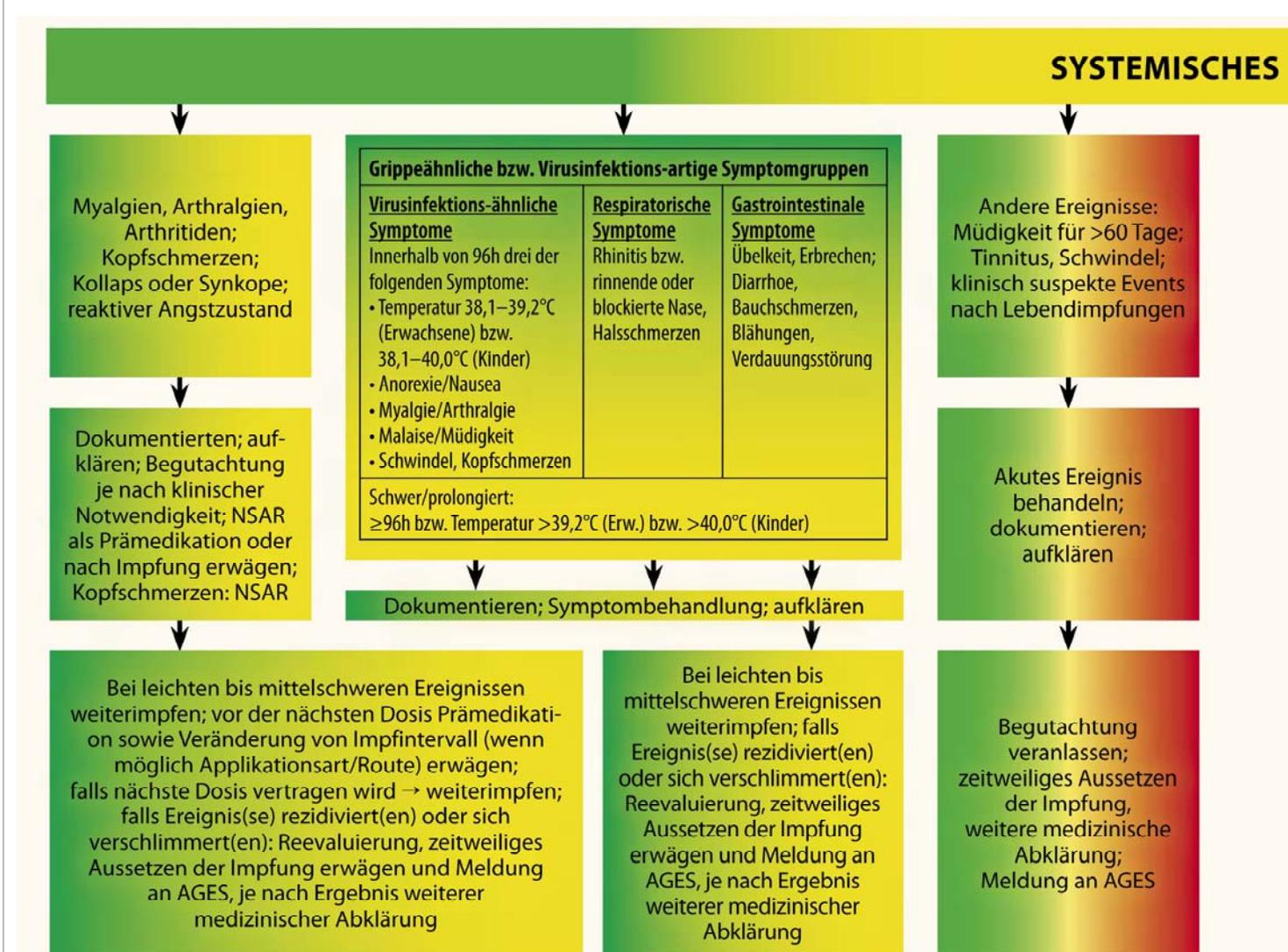
So wurden in den Jahren 2010 und 2011 insgesamt 36 Verfahren nach dem Impfschadengesetz abgeschlossen, davon aber 30 negativ und nur sechs positiv. Diese betrafen teils weit zurückliegende Impfungen (2x BCG, einmal mit Meningoenzephalitis [Impfung 1981], einmal mit eitrigem Granulom [Impfung 1953], 1x Pocken mit Hörschädigung [Impfung 1976]). Die rezentere Fälle betrafen eine 1995 durchgeführte Polioimpfung bei einem 91-jährigen Patienten, bei der es zu einer Plexusparese C5–7 kam, eine 2009 durchgeführte Hepatitis-A- und -B-Impfung, die zu einem Guillain-Barré-Syndrom führte und eine 2010 verabreichte Hepatitis-B-Impfung, die eine (mittlerweile ausgeheilte) Optikusneuritis verursachte hatte.

Insgesamt wurden zwischen 1990 und 2012 in Österreich 726 Anträge auf Entschädigung nach dem Impfschadengesetz gestellt. Davon wurden 307 abgelehnt, 401 anerkannt, und 18 Verfahren sind noch offen. Zu bemerken ist jedoch, dass von den 401 Anerkennungen allein 347 auf die heute nicht mehr verwendete TBC-Impfung entfielen, weitere zehn auf die ebenfalls obsolete Pockenimpfung.

8. AEFI: Überblick und Management

Zum Management von AEFI sei auf die Abbildungen 3a und 3b verwiesen.

Abbildung 3b: Management von AEFI – Systemische Reaktionen



Quelle: adaptiert nach [81]

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch die Medizinische Universität Wien ohne jegliches externes Sponsoring durch die Pharmaindustrie finanziert. An der Medizinischen Universität Wien wird durch das geltende Antikorruptionsgesetz (§§ 304 ff. StGB) sowie die Richtlinien für Ethik in Wissenschaft und Forschung (Good Scientific Practice) wissenschaftlich korrektes Verhalten und Transparenz vorgegeben. Alle Autoren haben unentgeltlich an diesem Projekt mitgearbeitet.

Ursula Wiedermann: In den letzten fünf Jahren wissenschaftliche Kooperationsprojekte (Investigator-initiated Studies) mit Baxter und Nestlé, Vortragstätigkeit zu Impftemen mit und ohne Produktbezug und/oder Teilnahme an Scientific Boards organisiert von Novartis, Baxter, Pfizer und Sanofi.

Herwig Kollaritsch: In den letzten fünf Jahren: Mitglied im Expertenteam eines FSME-Impfstoffes der Firma Novartis. Principal Investigator in mehreren Vakzinestudien (experimentelle Produkte) von Novartis und Baxter. Vorträge zu Impftemen mit und ohne Produktbezug – finanziert von Baxter, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth/Pfizer und GSK. Übernahme der Kosten für Kongressreisen und Tagungsgebühren von wissenschaftlichen Veranstaltungen – finanziert von Baxter, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth/ Pfizer und GSK.

Gerald Bachinger: keine.

Elmar Bechter: keine.

Petra Falb: keine.

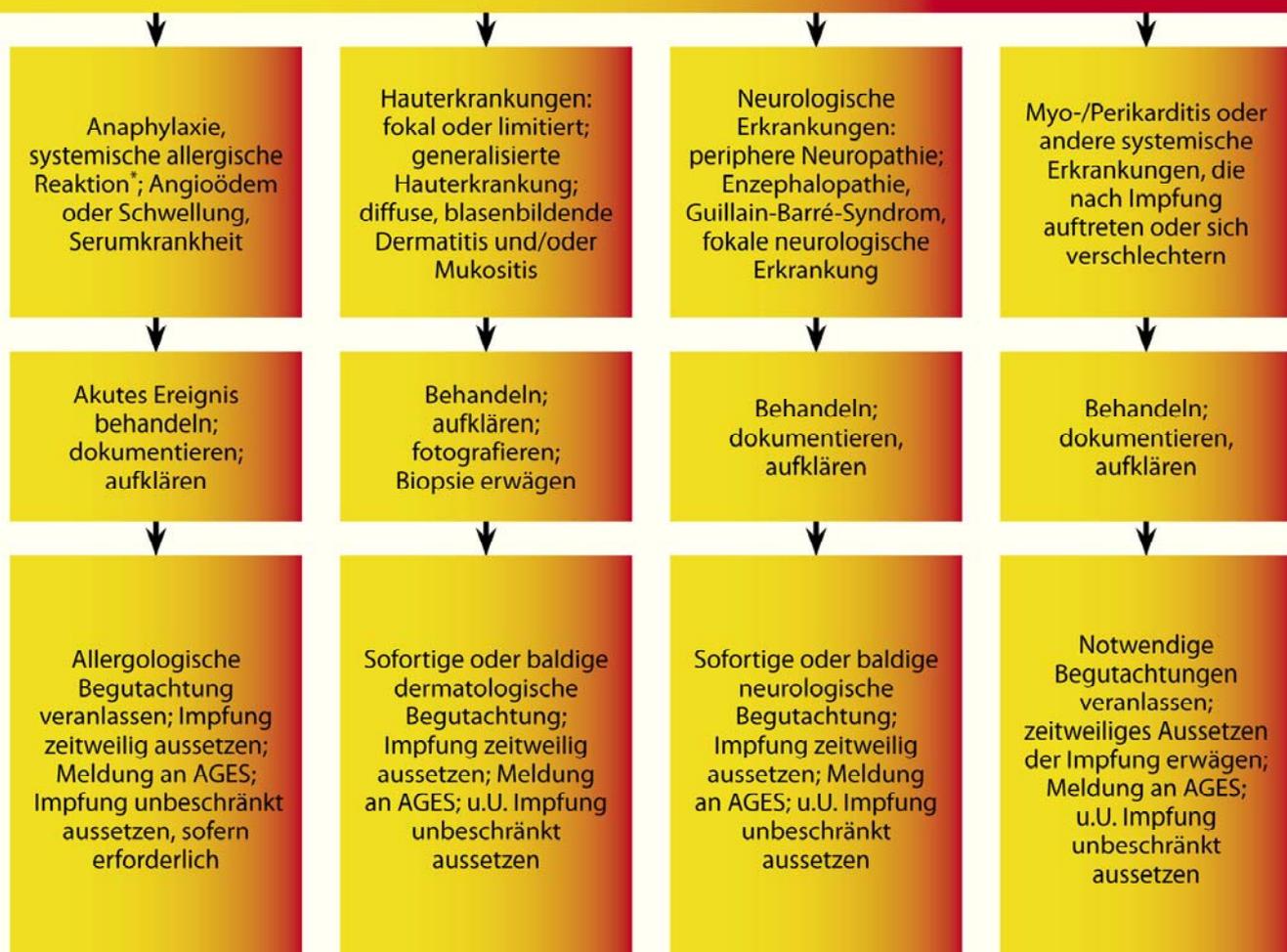
Heidemarie Holzmann: Vorträge zu Impftemen mit und ohne Produktbezug – finanziert von Baxter, Abbott, Siemens, Roche und DiaSorin. Übernahme der Kosten für Kongressreisen und Tagungsgebühren von wissenschaftlichen Veranstaltungen – finanziert von Roche.

Brigitte Keller-Stanislawski: keine.

Michael Kundi: In den letzten fünf Jahren: Mitglied von Expertenteams für Baxter, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth, GSK und Greenhills.

Ingomar Mutz: In den letzten fünf Jahren: Mitglied des Data Monitoring Committee (DMC) bei mehreren Vakzinestudien (experimentelle Produkte) von Baxter und CureVac.

EREIGNIS



*) Zur Anaphylaxiebehandlung siehe auch das Kapitel „Allergische Reaktionen bei Impfungen“ im Österreichischen Impfplan 2013

Pamela Rendi-Wagner: keine.

Barbara Tucek: keine.

Werner Zenz: In den letzten fünf Jahren: Mitglied im Expertenteam Independent Data Safety Monitoring Committee eines FSME-Impfstoffes der Firma Baxter. Vorträge zu Impfstoffen mit und ohne Produktbezug – finanziert von Baxter, Novartis, und Pfizer (Gesamtsumme weniger als 3% des jährlichen Bruttoeinkommens). Übernahme der Kosten für Kongressreisen und Tagungsgebühren von wissenschaftlichen Veranstaltungen – finanziert von Baxter, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth und GSK. Förderung von Forschungsprojekten an der Medizinischen

Universität Graz (Leitung: Prof. Zenz) durch Novartis, GSK und Pfizer. (Gesamtsumme der industriellen Förderung etwa 2% der Summe, die aus öffentlichen Geldern eingeworben wurde.)

Karl Zwiauer: Mitglied in Advisory Boards zu verschiedenen Impfstoffen der Firmen Baxter, GSK, Novartis, Sanofi Pasteur, Pfizer. Vorträge zu Impfstoffen – finanziert von Baxter, GSK, Novartis, Sanofi Pasteur, Pfizer. Übernahme der Kosten für Kongressreisen und Tagungsgebühren von wissenschaftlichen Veranstaltungen – finanziert von Baxter, GSK, Novartis, Sanofi Pasteur, Pfizer.

Literatur

- Plotkin SA: **A Short History of vaccination.** In: Vaccines, 1st ed., Plotkin, SA (Hrsg.), Saunders, Philadelphia 1988.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Impact of vaccines universally recommended for children—United States, 1990–1998.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999; 48(12):243–248.
- Roush SW, Murphy TV; Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: **Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States.** *JAMA*, 2007; 298(18):2155–2163. doi:10.1001/jama.298.18.2155
- Nabel GJ: **Designing tomorrow's vaccines.** *N Engl J Med*, 2013; 368(6):551–560. doi:10.1056/NEJMra1204186
- Maldonado YA: **Current controversies in vaccination: vaccine safety.** *JAMA*, 2002; 288(24):3155–3158. doi:10.1001/jama.288.24.3155
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): USA 2003.
- Lee LA, Franzel L, Atwell J, Datta SD, Friberg IK, Goldie SJ, Reef SE, Schwalbe N, Simons E, Strebel PM, Sweet S, Suraratdecha C, Tam Y, Vynnycky E, Walker N, Walker DG, Hansen PM: **The estimated mortality impact of vaccinations forecast to be administered during 2011–2020 in 73 countries supported by the GAVI Alliance.** *Vaccine*, 2013; 31(Suppl 2):B61–B72. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.035
- Chen RT: **Vaccine risks: real, perceived and unknown.** *Vaccine*, 1999; 17(Suppl 3):S41–S46. doi:10.1016/S0264-410X(99)00292-3
- Healy CM, Pickering LK: **How to communicate with vaccine-hesitant parents.** *Pediatrics*, 2011; 127(Suppl 1):S127–S133. doi:10.1542/peds.2010-1722S
- European Medicines Agency: **MedDRA (version 12.0) terminology to be used in Section 4.8 “Undesirable effects” of SmPC.** Version 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500004419.doc. Letzter Zugriff: 2013/09/20.
- Weisser K, Barth I, Keller-Stanislawski B: **Sicherheit von Impfstoffen.** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2009; 52(11):1053–1064. doi:10.1007/s00103-009-0961-y
- Paul-Ehrlich-Institut: **Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit A/H1N1-Impfung.** <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html>. Letzter Zugriff: 2013/10/14.
- Paul-Ehrlich-Institut und BfArM: **Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung mit RotaTeq® auch in den USA nachgewiesen.** *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 2013(2):17
- CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance: **Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance.** 2012. <http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58>. Letzter Zugriff: 2013/06/12.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): 1994. **Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting.** Letzter Zugriff: 2013/06/12.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): 1994. **Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting.** Letzter Zugriff: 2013/06/12.
- New Brunswick (Canada) Health Authority: **User guide: Report of Adverse Event Following Immunization (AEFI).** 2010. <http://www2.gnb.ca/content/dam/gnb/Departments/h-s/pdf/en/CDC/Epidemiology/AEFIUserGuideE.pdf>. Letzter Zugriff: 2013/06/12.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group: **A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *N Engl J Med*, 2005; 352(22):2271–2284. doi:10.1056/NEJMoa051016
- WHO: **Causality assessment of adverse events following immunization.** *Wkly Epidemiol Rec*, 2001; 76(12):85–89.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR; Rotavirus Intussusception Investigation Team: **Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine.** *N Engl J Med*, 2001; 344(8):564–572. doi:10.1056/NEJM20010223440804
- Escolano S, Farrington CP, Hill C, Tubert-Bitter P: **Intussusception after rotavirus vaccination—spontaneous reports.** *N Engl J Med*, 2011; 365(22):2139. doi:10.1056/NEJM1107771
- Kundi M: Eigene Berechnungen unter der Annahme eines Signifikanzniveaus von 5% und einer statistischen Mächtigkeit von 80%.
- Bonhoeffer J, Heining U: **Adverse events following immunization: perception and evidence.** *Curr Opin Infect Dis*, 2007; 20(3):237–246. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0

24. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB: **Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data.** *Pediatrics*, 2003; 112(3 Pt 1):604–606.
25. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D: **Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association.** *Am J Prev Med*, 2003; 25(2): 101–106. doi:10.1016/S0749-3797(03)00113-2
26. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Team: **Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases.** *Pediatrics*, 2003; 112(5):1039–1048.
27. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M: **Association between thimerosal-containing vaccine and autism.** *JAMA*, 2003; 290(13):1763–1766. doi:10.1001/jama.290.13.1763
28. Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team: **Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association.** *Pediatrics*, 2004; 114(3):577–583. doi:10.1542/peds.2003-1176-L
29. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B: **Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association.** *Pediatrics*, 2004; 114(3):584–591. doi:10.1542/peds.2003-1177-L
30. Nelson KB, Bauman ML: **Thimerosal and autism?** *Pediatrics*, 2003; 111(3):674–679. doi:10.1542/peds.111.3.674
31. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK: **Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data.** *Pediatrics*, 2004; 114(3): 793–804. **Erratum in:** *Pediatrics*, 2005; 115(1):200. doi:10.1542/peds.2004-0434
32. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D: **Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations.** *Pediatrics*, 2006; 118(1):e139–e150. doi:10.1542/peds.2005-2993
33. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillion AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA: **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.** *Lancet*, 1998; 351(9103):637–641. doi:10.1016/S0140-6736(97)11096-0
34. Keine Autoren angegeben: **Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and per vasive developmental disorder in children.** *Lancet*, 2010; 375(9713):445. doi:10.1016/S0140-6736(10)60175-4
35. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C: **Vaccines for measles, mumps and rubella in children.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 2:CD004407. doi:10.1002/14651858.CD004407.pub3
36. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM: **Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis.** *N Engl J Med*, 2001; 344(5):327–332. doi:10.1056/NEJM200102013440502
37. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group: **Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group.** *N Engl J Med*, 2001; 344(5):319–326. doi:10.1056/NEJM200102013440501
38. Baumhackl U, Franta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G: **A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis.** *Vaccine*, 2003; 21(Suppl 1): S56–S61. doi:10.1016/S0264-410X(02)00815-0
39. WHO: **Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper—recommendations.** *Vaccine*, 2011; 29(48):8769–8770. doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.024
40. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S: **Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review.** *Neurology*, 2006; 67(2):212–215. doi:10.1212/01.wnl.0000225079.51201.f9
41. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB; Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: **Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations.** *Neurology*, 2002; 59(12):1837–1843. doi:10.1212/WNL.59.12.1837
42. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention: **Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults.** *Arch Neurol*, 2003; 60(4):504–509. doi:10.1001/archneur.60.4.504
43. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: **Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.** *Neurology*, 2004; 63(5):838–842. doi:10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82
44. Naismith RT, Cross AH: **Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis?** *Neurology*, 2004; 63(5):772–773. doi:10.1212/01.WNL.0000137887.24504.30
45. DeStefano F, Weintraub ES, Chen RT: **Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.** *Neurology*, 2005; 64(7):1317. doi:10.1212/WNL.64.7.1317-a (Author reply: 1318)
46. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT: **Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis.** *Expert Rev Vaccines*, 2002; 1(4): 461–466. doi:10.1586/14760584.1.4.461
47. Piaggio E, Ben Younes A, Desbois S, Gout O, Tourbah A, Lyon-Caen O, Liblau RS: **Hepatitis B vaccination and central nervous system demyelination: an immunological approach.** *J Autoimmun*, 2005; 24(1):33–37. doi:10.1016/j.jaut.2004.11.007
48. Özakbas S, Idiman E, Yulug B, Pakoz B, Bahar H, Gulay Z: **Development of multiple sclerosis after vaccination against hepatitis B: a study based on human leucocyte antigen haplotypes.** *Tissue Antigens*, 2006; 68(3):235–238. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00653.x
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011; 60(3):72–76.
50. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC: **No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000.** *Arch Int Med*, 2006; 166(12): 1301–1304. doi:10.1001/archinte.166.12.1301
51. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, Cunningham F, Garman P, Greene SK, Lee GM, Vellozzi C, Yih WK, Gellin B, Lurie N; H1N1 GBS Meta-Analysis Working Group: **Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis.** *Lancet*, 2013; 381(9876):1461–1468. doi:10.1016/S0140-6736(12)62189-8
52. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, Landry M, De Serres G: **Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec.** *JAMA*, 2012; 308(2):175–181. doi:10.1001/jama.2012.7342
53. Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP; CISA Network: **Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination.** *Clin Infect Dis*, 2012; 54(6):800–804. doi:10.1093/cid/cir960

54. Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, van Belle G, Hasselmeier EG: **Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors.** *Pediatrics*, 1987; 79(4):598–611.
55. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W: **Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine.** *N Engl J Med*, 1988; 319(10):618–623. doi:10.1056/NEJM198809083191006
56. Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J; French Reference Centers for SIDS: **Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status—a case-control study.** *Br J Clin Pharmacol*, 2001; 51(3):271–276. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.00341.x
57. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J: **The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study.** *BMJ*, 2001; 322(7290):822. doi:10.1136/bmj.322.7290.822
58. Mitchell EA, Stewart AW, Clements M: **Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group.** *Arch Dis Child*, 1995; 73(6):498–501. doi:10.1136/adc.73.6.498
59. MacIntyre CR, Leask J: **Immunization myths and realities: responding to arguments against immunization.** *J Paediatr Child Health*, 2003; 39(7):487–491. doi:10.1046/j.1440-1754.2003.t01-1-00200.x
60. Vennemann MM, Höffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA: **Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis.** *Vaccine*, 2007; 25(26):4875–4879. doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.077
61. Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, Bajanowski T, Mitchell EA; GeSID Group: **Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation.** *Vaccine*, 2007; 25(2):336–340. doi:10.1016/j.vaccine.2006.07.027
62. Paunio M, Peltola H, Virtanen M, Leinikki P, Makela A, Heinonen OP: **Acute infections, infection pressure, and atopy.** *Clin Exp Allergy*, 2006; 36(5):634–639. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02468.x
63. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D: **Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies.** *Pediatrics*, 2007; 120(5):e1269–e1277. doi:10.1542/peds.2006-3569
64. Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B: **A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease.** *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998; 152(8):734–738.
65. Bernsen RM, Koes BW, de Jongste JC, van der Wouden JC: **Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8–12-year-old children.** *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41(5):463–469. doi:10.1002/ppul.20397
66. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC: **Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8–12-year-old children.** *Vaccine*, 2006; 24(12):2035–2042. doi:10.1016/j.vaccine.2005.10.056
67. Wiedermann-Schmidt U, Maurer W: **Hilfs- und Zusatzstoffe von Impfstoffen – Medizinische Relevanz [Adjuvants and additives in vaccines—medical relevance].** *Wien Klin Wochenschr*, 2005; 117(15–16):510–519. doi:10.1007/s00508-005-0405-0
68. Marrack P, McKee AS, Munks MW: **Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium.** *Nat Rev Immunol*, 2009; 9(4):287–293. doi:10.1038/nri2510
69. Williams A, Flavell RA, Eisenbarth SC: **The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity.** *Curr Opin Immunol*, 2010; 22(1):34–40. doi:10.1016/j.coi.2010.01.004
70. Schneeweiss B, Pflleiderer M, Keller-Stanislawski B: **Vaccination safety update.** *Dtsch Arztebl Int*, 2008; 105(34–35):590–595. doi:10.3238/arztebl.2008.0590
71. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y: **Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease.** *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011; 41(2):163–168. doi:10.1007/s12016-010-8212-4
72. Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D, Schoendorf I, Borkowski A, Rappuoli R, Podda A: **An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine.** *Vaccine*, 2006; 24(16):3063–3065. doi:10.1016/j.vaccine.2006.01.015
73. O'Hagan DT, Wack A, Podda A: **MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant for flu vaccines in humans: what did we learn during its development?** *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 82(6):740–744. doi:10.1038/sj.clpt.6100402
74. Ott G, Barchfeld GL, Chernoff D, Radhakrishnan R, van Hoogevest P, Van Nest G: **MF59. Design and evaluation of a safe and potent adjuvant for human vaccines.** *Pharm Biotechnol*, 1995; 6:277–296. doi:10.1007/978-1-4615-1823-5_10
75. Lippi G, Targher G, Franchini M: **Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: facts or fiction?** *Eur J Intern Med*, 2010; 21(2):70–73. doi:10.1016/j.ejim.2009.12.001
76. Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA: **Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness.** *Vaccine*, 2009; 27(29):3921–3926. doi:10.1016/j.vaccine.2009.03.091
77. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T: **AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland.** *PLoS One*, 2012; 7(3):e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536
78. Szakács A, Darin N, Hallböök T: **Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination.** *Neurology*, 2013; 80(14):1315–1321. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab26f
79. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, Verity C: **Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis.** *BMJ*, 2013; 346:f794. doi:10.1136/bmj.f794
80. Arzneimittelgesetz § 75g: **Pflichten von Angehörigen der Gesundheitsberufe.** <http://www.basg.gv.at/ueber-uns/gesetzliche-grundlagen-in-konsolidierter-form/medizinmittel/>. Letzter Zugriff: 2013/10/14.
81. Military Vaccine Agency (USA): **Managing Adverse Events after Vaccination.** 2004. <http://www.vaccines.mil>. Letzter Zugriff: 2013/06/12.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung durch
Medical Dialogue GmbH, Kottlingbrunn

