



Doris Oberle^{1,2} · Dirk Mentzer¹ · Fabia Rocha¹ · Renz Streit¹ · Karin Weißer¹ · Brigitte Keller-Stanislawski¹

¹ Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen, Deutschland

² Referat Pharmakovigilanz S1, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen, Deutschland

Impfkomplikationen und der Umgang mit Verdachtsfällen

Impfungen sind eine Errungenschaft der Medizin, die auf die Entdeckung zurückgeht, dass Melkerinnen nach einer Infektion mit Kuhpocken für gewöhnlich nicht an Pocken erkrankten [1]. Obwohl unklar ist, wer zuerst diese Beobachtung machte, erkannte der englische Landarzt Edward Jenner (geb. 1749 in Berkeley, Gloucestershire, Vereinigtes Königreich) als einer der Ersten, welche Bedeutung sie für die Medizin haben könnte. Im Jahr 1798 erschien Jenners erste Veröffentlichung darüber [2].

Impfnebenwirkungen

Schon nach Jenners erster wissenschaftlich dokumentierter „Impfung“ traten Nebenwirkungen auf, die Jenner, nachdem er einen gesunden 8-jährigen Jungen mit Kuhpocken infiziert hatte, so beschrieb: „On the seventh day he complained of uneasiness in the axilla, and on the ninth he became a little chilly, lost his appetite, and had a slight head-ache. During the whole of this day he was perceptively indisposed, and spent the night with some degree of restlessness, but on the day following he was perfectly well“ [3].

Impfreaktionen

Zusammengefasst können die von Jenner dokumentierten Symptome als nach einer Impfung zu erwartende Nebenwirkungen (syn. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) angesehen werden, die nach den Kriterien der Ständigen Impfkommission (STIKO) als „Impfreaktionen“ bezeichnet werden können.

Darunter werden das übliche Ausmaß nicht überschreitende, kurzzeitig andauernde Lokal- und Allgemeinreaktionen verstanden, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, wie z. B. lokale Rötung, Fieber unter 39,5 °C (bei rektaler Messung), oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer „Impfkrankheit“ wie etwa eine leichte Parotisschwellung oder ein masern- bzw. varizellenähnliches Exanthem 1–3 Wochen nach einer Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV).

Impfkomplikationen und Meldepflicht

Eine namentliche Meldepflicht für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht nach §6 Abs. 1, Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) dann, wenn nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen. Es wird in diesem Zusammenhang auch von „Verdachtsfällen von Impfkomplikationen“ gesprochen. Ausgenommen von der Meldepflicht sind neben Impfreaktionen, die das übliche Ausmaß nicht überschreiten, des Weiteren Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt. Weitere Meldeverpflichtungen und -wege sind in Mentzer et al. [4] detailliert beschrieben. Diese sog. passive Surveillance dient der nationalen und europäischen Überwachung der Impfstoffsicherheit durch das Paul-Ehrlich-Institut

(PEI) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), der Signaldetektion und Risikominimierung.

Impfschäden

Impfkomplikation ist nicht gleich Impfschaden. Unter einem Impfschaden wird nach §2 Nr. 11 IfSG die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch die Schutzimpfung verstanden; ein Impfschaden liegt auch vor, wenn mit vermehrungsfähigen Erregern geimpft wurde und eine andere als die geimpfte Person geschädigt wurde. Die Entscheidung über die Anerkennung von Impfschäden liegt im Zuständigkeitsbereich der örtlichen Versorgungsämter. Daher sind Impfschäden im eigentlichen Sinne nicht Gegenstand der vorliegenden Veröffentlichung. Im Fokus des vorliegenden Artikels stehen Verdachtsfälle von Impfkomplikationen.

Häufigkeit der gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen

Im Jahr 2016 erhielt das PEI insgesamt 3673 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen, davon knapp 30 % schwerwiegend [4]. Die Zahl der UAW übersteigt die Anzahl der Verdachtsfallmeldungen, da ein Fallbericht mehrere UAW enthalten kann, z. B. wenn ein Patient nach der Impfung eine Rötung an der Injektionsstelle und zusätzlich

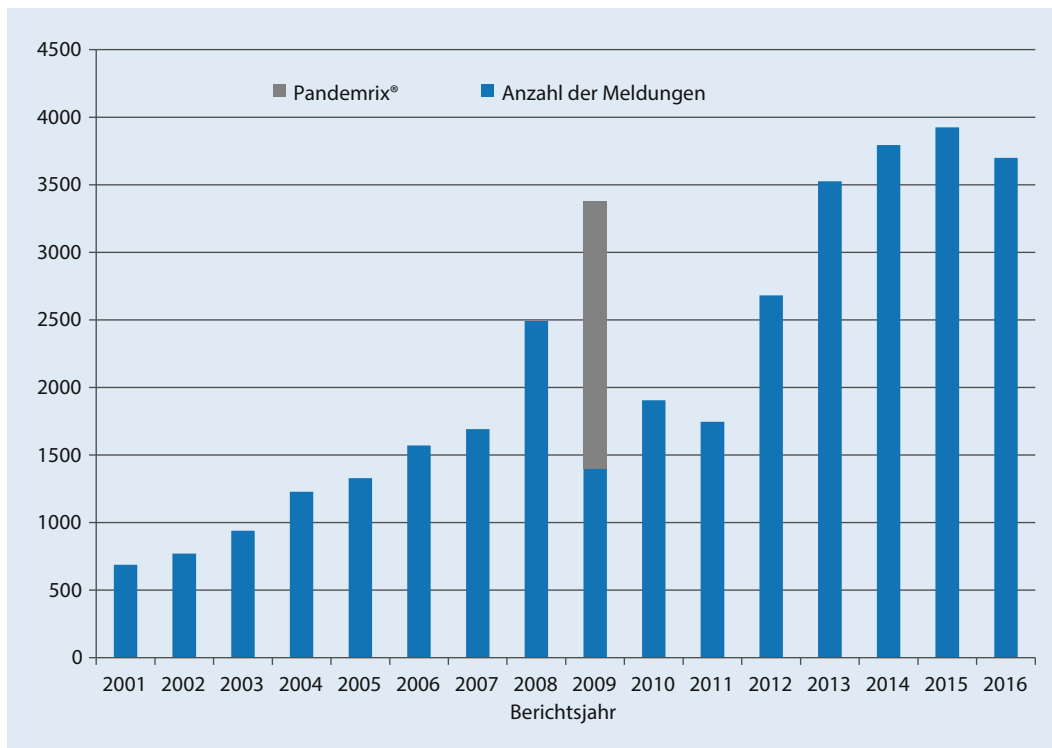


Abb. 1 ◀ Anzahl der Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 bis 2016 und Anteil der Fälle nach Impfung mit Pandemrix® im Jahr 2009

Kopfschmerzen entwickelt. Die Gesamtzahl der gemeldeten UAW belief sich im Jahr 2016 auf 12.180 [4].

Eine Übersicht über die Meldungen des Verdachts einer Impfnebenwirkung/-komplikation, die das PEI seit Inkrafttreten des IfSG im Jahr 2001 bis 2016 erhalten hat, ist in **Abb. 1** dargestellt. Im Herbst 2009, als zum Schutz vor der Schweinegrippe eine Massenimpfkampagne mit dem AS03-adjuvantierten monovalenten Influenza-A(H1N1)pdm09-Impfstoff Pandemrix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgien) durchgeführt wurde, machten Verdachtsfallmeldungen von UAW nach Impfung mit Pandemrix® 58,6% aller Verdachtsfallmeldungen in diesem Jahr aus. Die Liste der 20 im Zeitraum von 2001–2016 am häufigsten berichteten UAW führen Fieber (19,6%), Schmerz (10,3%) und Erythem (9,6%) an (**Abb. 2**).

Bewertung des Zusammenhangs zwischen Impfung und UAW

Der Zusammenhang zwischen Impfung und UAW bzw. Verdachtsfallmeldung wird von wissenschaftlichen Mitarbeitern im PEI bewertet, gemäß dem in

Abb. 3 dargestellten Algorithmus nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der überarbeiteten Fassung von 2013 [5], die insbesondere wissenschaftliche Erkenntnisse in die Bewertung einbezieht (**Abb. 4**).

Wie in **Abb. 4** dargestellt, können nicht nur UAW, die durch den Impfstoff selbst bedingt sind, sondern auch UAW, die auf einen Qualitätsmangel bzw. Medikationsfehler zurückzuführen sind oder infolge einer emotionalen Reaktion des Impflings auftreten, als „vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zur Impfung“ bewertet werden. Medikationsfehler entstehen häufig durch einen anderen als in der Fachinformation beschriebenen Verabreichungsweg, z. B. intramuskulär statt oral, durch Nichteinhalten der empfohlenen Impfabstände oder durch Applikation eines falschen Impfstoffs. Der Qualitätsmangel eines Impfstoffes, z. B. die Verunreinigung mit bedenklichen Mengen an Fremdproteinen, Endotoxinen bzw. Kontamination mit (a)pathogenen Mikroorganismen, ist für die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe aufgrund der umfangreichen Qualitätskontrollen sowohl durch den pharmazeutischen Unternehmer und zusätzlich nachgelagert durch die Frei-

gabetestung in einem staatlichen Prüflabor nahezu auszuschließen. Die Ablehnungsrate von Impfstoffen im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung liegt im europäischen Netzwerk der staatlichen Prüflaboratorien bei unter einem Promille (<1:1000).

Als emotionale Reaktionen gelten z. B. Zittern, Schweißausbruch, Panikattacke und Synkope, die aufgrund der Angst vor Injektionen entstehen können.

Der vorliegende Artikel möchte zum einen über bekannte Impfkomplikationen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang berichten und zum anderen Hypothesen zu potenziellen Risiken beleuchten, die mit wissenschaftlichen Methoden nicht bestätigt werden konnten.

Impfkomplikationen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zur Impfung

In **Tab. 1** werden Impfkomplikationen mit Hinweis auf einen Zusammenhang zur Impfung dargestellt, auf die nachfolgend im Einzelnen eingegangen wird. Diese Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Hypotone hyporesponsive Episode (HHE)

Eine hypotone hyporesponsive Episode (HHE) ist definiert als plötzliches Einsetzen von reduziertem Muskeltonus und verminderter Ansprechbarkeit mit Blässe oder Zyanose innerhalb von 48 h nach Kinderimpfungen [6]. In der Regel werden keine Auffälligkeiten im EKG oder EEG gefunden und auch nicht bei Blutzuckermessungen [7]. Die HHE wurde zunächst vor allem mit der Ganzkeim-Pertussis-(Pw-)Vakzine bei Kindern unter 2 Jahren in Verbindung gebracht [8]. Jedoch weisen Einzelfallberichte und epidemiologische Studien auf einen Zusammenhang auch mit anderen Impfungen hin, insbesondere mit der Sechsfachimpfung (Diphtherie – Tetanus – Pertussis azellulär – Hepatitis B – Poliovirus inaktiviert – *Haemophilus influenzae* Typ B, DTPa-HBV-IPV/Hib; [9]), die ja kein Pw-Antigen enthält. Die HHE gilt als benignes unerwünschtes Ereignis nach Impfung („adverse event following immunization“, AEFI), das selbstlimitierend ist [9]. Es stellt keine Kontraindikation für eine weitere Impfung dar.

Darminvagination

Eine Darminvagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Abschnitt. Die Betroffenen sind meist Kinder im ersten Lebensjahr. Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende, krampfartige Bauchschmerzen, anhaltendes Erbrechen, blutige Stühle, geblähter Bauch und/oder hohes Fieber sowie wiederkehrende Schreiepisoden. Der Verdacht auf eine Darminvagination ist immer als pädiatrischer/kinderchirurgischer Notfall einzustufen.

Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht. Im Rahmen einer Metaanalyse zu diesem Thema ermittelten Rosillon et al. [10] einen gemeinsamen Schätzer für das relative Risiko (RR) einer Invagination innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis Rotarix® (GlaxoSmithKline Biolo-

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:450–461 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02913-1>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

D. Oberle · D. Mentzer · F. Rocha · R. Streit · K. Weißer · B. Keller-Stanislawski

Impfkomplikationen und der Umgang mit Verdachtsfällen

Zusammenfassung

In allen entwickelten Ländern besteht heute die Möglichkeit, sich vor impfpräventablen Infektionskrankheiten zu schützen. Aber nicht alle Menschen nehmen diese Option in Anspruch. Gerade in hoch entwickelten Ländern macht sich ein Trend zur „vaccination hesitancy“ bemerkbar, d. h. zur Zögerlichkeit, sich selbst oder seine Kinder impfen zu lassen. Die Gründe dafür sind vielfältig; der wichtigste Grund aber ist die Furcht vor Impfkomplikationen, v. a. solchen mit bleibendem Schaden oder tödlichem Ausgang.

Während es wenige nachgewiesene Assoziationen zwischen Impfung und unerwünschter Arzneimittelwirkung (UAW) gibt, wie z. B. Fieberkrampf nach einer Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR), konnten andere Hypothesen inzwischen widerlegt werden, wie z. B. Autismus nach MMR-Impfung. Der vorliegende Artikel möchte zum einen eine Übersicht über bekannte Impfkomplikationen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zur Impfung geben und zum anderen auf Hypothesen zu potenziellen UAW eingehen, die inzwischen

mithilfe von pharmakoepidemiologischen Studien widerlegt wurden. Nur die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Hypothesen, die v. a. in den sozialen Medien immer wieder thematisiert werden, kann dazu beitragen, Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang entweder zu erhärten oder zu entkräften. Verdichten sich die Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang, wie z. B. bei Darminvagination, werden die zuständigen Behörden, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), risikominimierende Maßnahmen ergreifen. Liefern mehrere Studien und Metaanalysen keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang, ist eine gezielte Kommunikationsstrategie erforderlich, um zu verhindern, dass Mythen weiter kursieren, Impfraten einbrechen und es zu Ausbrüchen von Infektionskrankheiten kommt.

Schlüsselwörter

Impfungen · Unerwünschte Arzneimittelwirkungen · Nebenwirkungen · Impfkomplikationen · Kausalität

Postvaccinal complications and management of suspected cases

Abstract

In all developed countries there is the possibility to protect oneself from vaccine-preventable diseases. However, not all individuals make use of this option. It is precisely in highly developed countries where a trend to vaccination hesitancy is noticeable, i. e. reluctance to get oneself or one's children vaccinated. The reasons why this is so are many, but the most important reason is the fear of postvaccinal complications, especially of those that imply sequelae or those with fatal outcomes.

Whereas there are some proven associations between vaccination and adverse drug reaction, for example febrile seizures after the measles-mumps-rubella (MMR) vaccination, other hypotheses can be refuted, for example autism after the MMR vaccination. On one hand, this article gives an overview of known postvaccinal complications with indication of a causal association with vaccination and on the other hand addresses hypotheses of

potential adverse drug reactions that have been refuted by pharmacoepidemiological studies. Only the scientific debate of these hypotheses, which are repeatedly discussed, especially on social media, can contribute to corroborating or refuting a potential causal association. If evidence for a causal association grows, e. g. intussusception, the relevant authorities (e.g. Paul Ehrlich Institute, European Medicines Agency) will take risk-minimizing measures. If studies and meta-analyses do not reveal any evidence of a causal association, a targeted information strategy will be required in order to prevent myths from circulating, vaccination coverages from declining, and infectious diseases from spreading.

Keywords

Vaccinations · Adverse drug reactions · Side effects · Postvaccinal complications · Causality

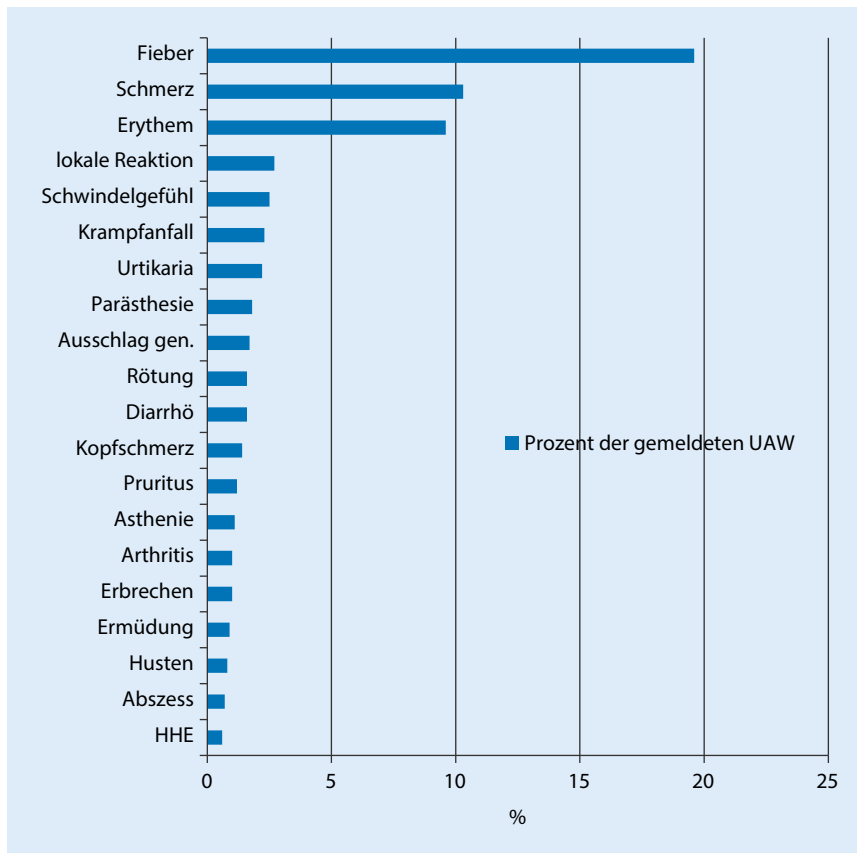


Abb. 2 ▲ Die 20 häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Berichtszeitraum 2001–2016 unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung (Angabe in %). HHE Hypotone hyporesponsive Episode, gen. generalisiert

gicals, Rixensart, Belgien) von 5,4 (95 %-KI: 3,9–7,4) und für RotaTaq® (MSD Vaccins, Lyon, Frankreich) von 5,5 (95 %-KI: 3,3–9,3).

Vor diesem Hintergrund hielt es das PEI für erforderlich, im Rahmen einer epidemiologischen Studie für Deutschland eine valide für bekannte Störgrößen (Confounder) adjustierte Risikoquantifizierung durchzuführen, um geeignete Risikominimierungsmaßnahmen vorschlagen und initiieren zu können. Mit ersten Ergebnissen ist im Laufe dieses Jahres zu rechnen.

Fieberkrampf

Wie bei fieberhaften Infekten können Fieberkrämpfe bei Kindern mit niedriger Krampfschwelle bei Fieberanstieg nach Impfungen auftreten. Während das sensible Zeitfenster für einen Fieberkrampf bei Totimpfstoffen innerhalb von 72 h nach der Impfung liegt, beginnt es für Lebendimpfstoffe später (etwa am Tag 5 nach

Impfung) und dauert wesentlich länger (etwa bis Tag 12 nach Impfung).

Im Juli 2006 wurde Priorix-Tetra® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland), ein MMRV-Kombinationsimpfstoff, in Deutschland zugelassen. Das PEI forderte hier eine Studie zum Risiko für Fieberkrämpfe, nachdem eine Postmarketingstudie zu dem in den USA zugelassenen MMRV-Kombinationsimpfstoff ProQuad® (Merck and Co., Inc., US) ein mehr als zweifach erhöhtes relatives Risiko für Fieberkrämpfe in den Tagen 5–12 nach Gabe der ersten Dosis gezeigt hatte, verglichen mit der gleichzeitigen, aber getrennten Immunisierung mit MMR- und Varizellen-(V-)Impfstoffen (MMR+V; [11]). Ähnlich wie in den USA für ProQuad® fanden Schink et al. [12] in der Hauptrisikoperiode zwischen dem 5. und 12. Tag nach Gabe der ersten Dosis ein adjustiertes Odds Ratio (aOR) für Fieberkrämpfe nach Immunisierung mit MMRV vs. MMR+V von 3,5 (95 %-

KI: 0,7–19,0). Keine vergleichbare Beobachtung wurde nach Verabreichung der zweiten Dosis gemacht. Die Ergebnisse aus den USA und Deutschland zogen eine Änderung der STIKO-Empfehlung nach sich: Die erste Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sollte ab sofort in Form von zwei gleichzeitigen, aber getrennten Impfungen mit einem MMR-Dreifachimpfstoff und einem monovalenten Varizellenimpfstoff durchgeführt werden.

Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA)

In der Literatur wurde über Verletzungen der Bursa subdeltoidea/subacromialis [13, 14], des vorderen Astes des N. axillaris [15] und des N. radialis [16] nach Impfung in den M. deltoideus berichtet. Darüber hinaus wurden als absolute Raritäten auch Fälle einer Osteonekrose des Humeruskopfes nach der Impfung beschrieben [17]. Sie werden heute überwiegend unter dem Begriff der Schulterverletzung nach Impfung („shoulder injury related to vaccine administration“, SIRVA) zusammengefasst.

Die Komplikation wird offenbar durch eine versehentliche Verletzung anatomischer Strukturen im Schulterbereich bei der intramuskulären Injektion in den M. deltoideus verursacht.

Das Risiko für die Impfkomplication SIRVA soll mit der von Cross et al. [16] beschriebenen Injektionstechnik verringert werden. Hierbei sollte für die Injektion bei einem in 60° abduzierten Arm der Bereich in der Mitte zwischen dem Akromion und Tuberositas deltoidea ausgewählt werden. Zusätzlich wird empfohlen, dass die zu impfende Person im Sitzen die Hand auf die Hüfte der gleichen Seite legen soll und der impfende Arzt den Zeigefinger auf dem Akromion platziert und den Daumen auf die Tuberositas deltoidea legt, um in der Mitte zwischen Zeigefinger und Daumen die Injektion zu setzen (■ Abb. 5).

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akut oder subakut verlaufende Polyneuritis mit multifokaler Demyelinisie-

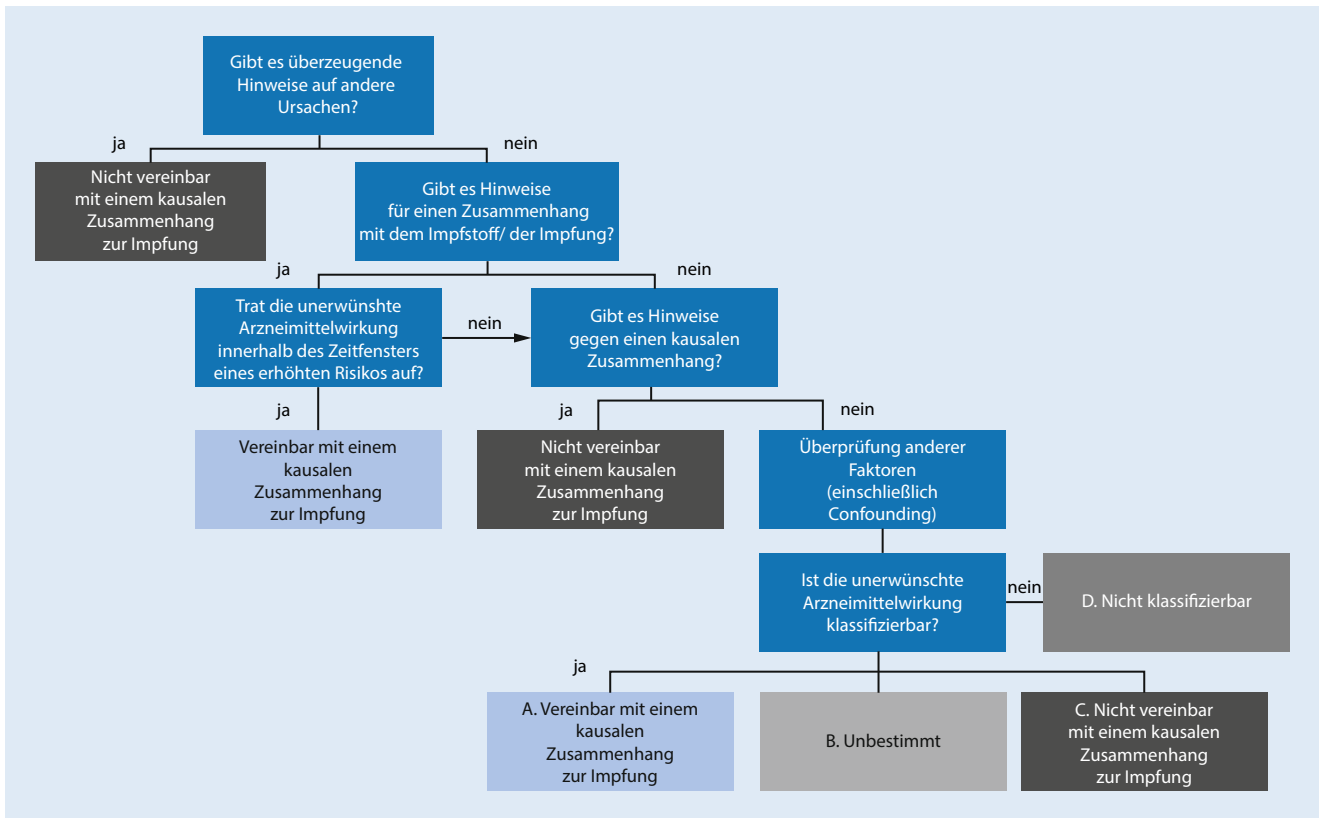


Abb. 3 ▲ Algorithmus zur Kausalitätsbewertung und -klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Impfung nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der überarbeiteten Fassung von 2013. (Mod. nach [5])

nung und/oder axonaler Schädigung im Bereich der Rückenmarkswurzeln und der peripheren Nerven. Initial herrschen Parästhesien und/oder Schmerzen vor, im weiteren Verlauf kommt es zu progredienten, distal beginnenden Paresen, die meist erst die Beine, dann die Arme betreffen (aufsteigende Lähmung). Die Ursache des GBS ist unbekannt, vermutet wird eine Autoimmunerkrankung. Häufig treten erste Symptome 1–4 Wochen nach einem Infekt der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts auf. Bekannt ist, dass das GBS durch bestimmte Erreger hervorgerufen werden kann: *Campylobacter jejuni* [18], *Mycoplasma pneumoniae* [19], Epstein-Barr-Virus (EBV; [20]), Cytomegalievirus (CMV; [21]), das Varizella-Zoster-Virus (VZV; [22]) und das Zika-Virus [23].

Bedenken hinsichtlich eines potenziell erhöhten Risikos für GBS nach Gripeschutzimpfung kamen während einer Massenimpfkampagne gegen die Schweinegrippe in den Jahren 1976–1977 in den USA auf [24]. Im Jahr 1976 kam es zu einem Ausbruch der Influenza A (H1N1)

in Fort Dix, New Jersey, USA. In der kurzen Zeit von Oktober bis Dezember 1976 wurden daher über 45 Mio. Amerikaner gegen die Schweinegrippe geimpft. Im gleichen Zeitraum wurden über 500 Fälle von GBS berichtet. In kontrollierten Beobachtungsstudien wurde das attributable Risiko auf <1 zusätzlichen Fall pro 100.000 Impfungen geschätzt [24]. In der Folge wurde in zahlreichen Studien auch das Risiko eines GBS nach saisonalen inaktivierten, trivalenten Grippeimpfstoffen untersucht. Mit der Ausnahme von zwei Arbeiten, die ein leicht erhöhtes Risiko fanden, ergaben 8 Studien keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen GBS und saisonaler Influenzaimpfung [25].

Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle ggf. mit Entwicklung von sterilen Abszessen

Adsorbatimpfstoffe werden intramuskulär verabreicht. Bekannte lokale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem

Aluminiumadjuvans in Impfstoffen sind Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet werden.

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft können schon kleinste Mengen aluminiumadjuvantierter Impfstoffe beim Durchstechen der Haut in der Subkutis Granulome auslösen. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die in der Regel abheilen oder, in seltenen Fällen, chirurgisch behandelt werden müssen. Die Häufigkeit wird allgemein als selten eingestuft. Allerdings wurde in einer prospektiven Kohortenstudie aus Schweden eine Häufigkeit von juckenden Granulomen von 0,83 % festgestellt [26]. Das Risiko für eine Granulombildung stieg mit der Anzahl verabreichter Impfungen an. Die Granulome traten im Mittel etwa 2,5 Monate nach Impfung auf und verschwanden vollständig bei der Mehrzahl der Kinder nach einer Persistenz von im Mittel 22 Monaten (Spannweite 6–43 Monate). Bei 85 % der Impfungen

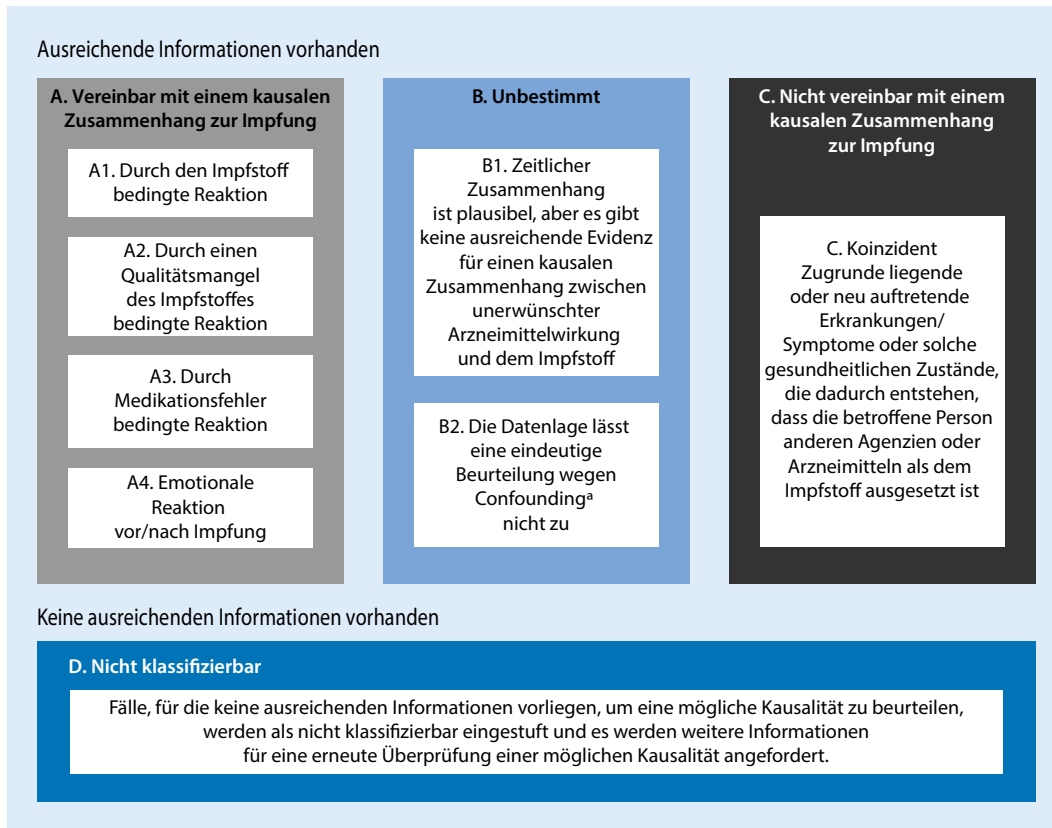


Abb. 4 ◀ WHO-Klassifikation des Zusammenhangs zwischen unerwünschter Arzneimittelwirkung und Impfstoff bzw. Impfung. (Mod. nach [5]).
^aConfounding beschreibt in der evidenzbasierten Medizin den Sachverhalt, dass ein Faktor (Confounder), der nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist, sowohl mit der Intervention/Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist und dadurch bei Aussagen über die Beziehung zwischen Intervention/Exposition und Zielgröße „Verwirrung“ stiftet

mit Granulomen konnte eine Kontaktallergie gegen Aluminium nachgewiesen werden.

Makrophagische Myofasziitis (MMF)

Bei der makrophagischen Myofasziitis (MMF) handelt es sich um eine entzündliche Veränderung in der Muskulatur, die 1998 erstmals in Muskelbiopsien aus dem Deltamuskel des Oberarms Erwachsener entdeckt und beschrieben wurde [27].

MMF gehört nicht zu den bisher bekannten entzündlichen Myopathien, sondern stellt eine lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung der Muskulatur in der Impfreion dar. Das typische histopathologische Bild umfasst geringe gemischte Infiltrate, hervorstehend sind Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS-)positive Makrophagen. Mithilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden in diesen Makrophagen kristalline Einschlüsse gefunden, die als Aluminiumhydroxidkristalle identifiziert werden konnten [28]. Gewebnekrosen oder (Fremdkörper-)Riesenzel-

len sind typischerweise nicht vorhanden. Dass es sich bei den beschriebenen kristallinen Einschlüssen um persistierendes Aluminiumhydroxid aus einer intramuskulär an dieser Stelle applizierten Impfung handelt, ist unumstritten und tierexperimentell bestätigt [29].

Bei klaren Hinweisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschtem Ereignis, wie oben dargestellt, ist es die Aufgabe der zuständigen Behörden (PEI, EMA), risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen.

Hypothesen zu potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Impfung ohne Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang

In **Tab. 2** sind unbewiesene Hypothesen zu potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammengestellt, die immer wieder unter Impfkritikern kursieren und auch in den sozialen Medien thematisiert werden. Nachfolgend möchten wir auf diese im Einzelnen eingehen. Auch hier sollte erwähnt werden, dass

kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Plötzlicher Kindstod und Impfung, v. a. mit Sechsfachimpfstoff

Der plötzliche Kindstod („sudden infant death syndrome“, SIDS), der auf das erste Lebensjahr beschränkt ist, und der plötzliche ungeklärte Tod in der Kindheit („sudden unexpected infant death“, SUID) werden von Skeptikern immer wieder mit Impfungen in Verbindung gebracht.

Als Risikofaktoren für SIDS gelten heute u. a. Schlafen in Bauch- oder Seitenlage, weiche Matratze und Überwärmung. Als protektiv gelten u. a. Stillen sowie der Gebrauch von Schnullern.

In einer US-amerikanischen ökologischen Studie konnten Wissenschaftler zeigen, dass die SIDS-Inzidenz in den USA zwischen 1975 und 2009 zurückging, während die Impfquote für Diphtherie, Tetanus und Pertussis (DTP) im gleichen Zeitraum anstieg [30].

Zwei deutsche epidemiologische Studien erbrachten ebenfalls keine Hinwei-

Tab. 1 Impfkomplicationen (Impfreaktionen, die das übliche Ausmaß überschreiten) mit Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Impfung, Ursachen, Vorkommen und Ausgang

Impfkomplication	Impfantigen	Ursache	Betroffene	Häufigkeit ^a	Ausgang
<i>Hypotone hyporesponsive Episode (HHE)</i>	Alle Impfstoffe zur Grundimmunisierung	Unbekannt	Kinder im ersten Lebensjahr	Selten	Kein bleibender Schaden
<i>Darminvagination</i>	Rotavirus-Lebendimpfstoffe mit oraler Verabreichung	Unklar, vermutet wird eine gesteigerte Darmperistaltik, mesenteriale Lymphadenopathie, anatomische Führungspunkte („lead points“), wie z. B. Meckel-Divertikel oder Polypen	Kinder im ersten Lebensjahr	Sehr selten	Potenziell lebensbedrohlich, Notfallbehandlung erforderlich, bleibender Schaden bei partieller Darmresektion
<i>Fieberkrampf</i>	Alle für unter 5-Jährige empfohlene Impfstoffe, v. a. MMR(V)-Impfung	Unreife der kindlichen Temperaturregulation	Kinder unter 5 Jahren	Selten	Kein bleibender Schaden
<i>Schulterverletzung nach Impfung („shoulder injury related to vaccine administration“, SIRVA)</i>	Alle Impfstoffe, die in den M. deltoideus injiziert werden	Medikationsfehler, unsachgemäße Injektionstechnik (Verletzung anatomischer Strukturen im Schulterbereich)	Alle Altersgruppen	k. A.	Reversibel, evtl. Residuen
<i>Guillain-Barré-Syndrom (GBS)</i>	Influenzaimpfung, andere Impfstoffe	Vermutlich Kreuzreaktion im Rahmen einer molekularen Mimikry mit Oberflächenlipopolysacchariden nach Infekt	v. a. ältere Menschen	Sehr selten	Reversibel, evtl. Residuen
<i>Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle ggf. mit Entwicklung von sterilen Abszessen</i>	Aluminiumadjuvans in Impfstoffen	Kontaktallergie gegen Aluminium, ggf. zu oberflächennahe Injektion	v. a. Kinder und Jugendliche, aber auch Erwachsene	Selten bis gelegentlich	Nach chirurgischer Behandlung steiriler Abszesse ggf. bleibender Schaden (OP-Narbe)
<i>Makrophagische Myofasziitis (MMF)</i>	Aluminiumadjuvans in Impfstoffen	Lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung der Muskulatur in der Impfreion	Alle Altersgruppen	k. A.	Nicht mit spezifischen klinischen Symptomen oder Krankheiten assoziiert

k. A. keine Angabe zur Häufigkeit verfügbar, **MMR(V)** Masern – Mumps – Röteln – (Varizellen)

^aHäufigkeit untergliedert in: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1000), sehr selten (<1/10.000)

se auf einen Zusammenhang zwischen der Sechsfachimpfung (DTPa-HBV-IPV/Hib) und dem plötzlichen Kindstod [31, 32]. Und auch in Deutschland ist ein rückläufiger Trend der Säuglingssterblichkeit an SIDS trotz der Einführung neuer Standardimpfungen zu beobachten. Während Anfang der 1990er-Jahre die amtliche Statistik noch 1,5 SIDS-Fälle je 1000 Lebendgeburten verzeichnete, nahm die Häufigkeit bis zum Jahr 2013 auf 0,22 Fälle je 1000 Lebendgeburten ab [33].

Schwächung des Immunsystems und Vielzahl an Impfungen in der frühen Kindheit

Impfskeptiker führen oft ins Feld, dass das kindliche Immunsystem durch die

Vielzahl an Impfungen in den ersten 2 Lebensjahren überfordert und dadurch geschwächt werden könnte.

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie haben Wissenschaftler untersucht, ob die kumulative Exposition gegenüber Impfantigenen in den ersten 23 Lebensmonaten einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hat, zwischen dem 24. und dem 47. Lebensmonat an nichtimpfpräventablen Infektionen zu erkranken [34]. Die geschätzte mittlere kumulative Antigenexposition von Geburt bis zum Alter von 23 Monaten betrug 240,6 bei Fällen und 242,9 bei Kontrollen. Die Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren hatten also keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für nichtimpfpräventable Infektionen im dritten und vierten Lebensjahr. Im Gegensatz dazu schwächt

z. B. eine Maserninfektion nachweislich für mindestens 2 Jahre das Immunsystem [35, 36].

Neuropsychologische Entwicklung und Vielzahl an Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren

In den USA, aber auch in Europa, bestehen in der Bevölkerung seit Langem Bedenken, dass die neuropsychologische Entwicklung von Kindern durch zu viele Impfungen beeinträchtigt werden könnte. Vor diesem Hintergrund untersuchte das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) in den USA den Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten Antigene in Kinderimpfstoffen und dem Abschneiden von 7- bis 10-jährigen Kindern in neuropsycholo-



Abb. 5 ▲ Ermittlung der Injektionsstelle zur Vermeidung einer Schulterverletzung nach Impfung („shoulder injury related to vaccine administration“, SIRVA); die Markierung zeigt den Bereich mittig zwischen Akromion und Tuberositas deltoidea, s. auch Beschreibung im Text. (Quelle: PEI. Mit freundlicher Genehmigung © Paul-Ehrlich-Institut)

gischen Tests [37]. Die Studienteilnehmer wurden standardisierten neuropsychologischen Tests unterzogen, in denen u. a. die allgemeine geistige Leistungsfähigkeit, Sprechen und Sprache sowie verbales Erinnerungsvermögen geprüft wurden. Im Durchschnitt erhielten Kinder ($n = 1047$) bis zum Alter von 7, 12, und 24 Monaten 7266, 8127 und 10.341 Impfantigene. Steigende Antigenzahlen hatten keinen negativen Einfluss auf das neuropsychologische Outcome.

Autismus und Masern-Mumps-Röteln-Impfung bzw. thiomersalhaltige Impfstoffe

Wakefield et al. veröffentlichten 1998 in der renommierten medizinischen Fachzeitschrift *The Lancet* eine Untersuchung, die einen Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und Autismus herstellte [38]. In Großbritannien führte dies zu einem drastischen Rückgang der Impfraten und zu einem Anstieg der Masernfälle. Zwölf Jahre nach Erscheinen des Artikels zog *The Lancet* die Publikation zurück [39]. Begründet wurde dieser Schritt zum einen mit falschen Angaben im Metho-

denteil wie etwa, dass Kinder konsekutiv in die Studie eingeschlossen worden seien (in Wahrheit erfolgte die Rekrutierung der Studienpopulation hochselektiv), zum andern habe Wakefield Kinder in unverantwortlicher Weise invasiven Untersuchungen unterzogen, die klinisch nicht indiziert gewesen seien und für die kein positives Ethikvotum vorgelegen habe.

Neben der MMR-Impfung wurden auch thiomersalhaltige Impfstoffe mit Autismus assoziiert. Thiomersal wurde über viele Jahrzehnte zur Konservierung von Impfstoffen und anderen Arzneimitteln eingesetzt, um mikrobielles Wachstum in sterilen Arzneiformen zu verhüten.

Es ist allgemein bekannt, dass Quecksilber und dessen Verbindungen, zu denen auch Thiomersal zählt, sowohl nephro- als auch neurotoxisch wirken, allerdings in viel höheren Dosen (>1000- bis 100.000-fach), als diese in Impfstoffen verwendet werden.

In der Fachliteratur werden frühkindlicher Autismus, Asperger-Syndrom, atypischer Autismus sowie anderweitig nichtspezifizierte tief greifende Entwicklungsstörungen unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung (ASD) zusammengefasst [40].

Das PEI führte im Frühjahr 2017 in PubMed eine Literaturrecherche zu Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen MMR- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus durch. Diese brachte sechs Fall-Kontroll-Studien [41–46] hervor. Keine der Arbeiten lieferte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus beziehungsweise ASD nach Immunisierung mit MMR- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen.

Des Weiteren führte das PEI eine Random-Effects-Metaanalyse durch, um die Resultate der einzelnen Studien zu einem gemeinsamen Schätzer zusammenzufassen.

Für die Immunisierung mit MMR-Impfstoffen wurde ein OR für Autismus bzw. ASD von 0,91 (95 %-KI: 0,76–1,08; $p = 0,28$; Heterogenität: $Q = 3,32$, $df = 4$, $p = 0,51$; $I^2 < 0,01$) als gemeinsamer Schätzer berechnet und für thiomersalhaltige Impfstoffe ein OR von 0,96 (95 %-KI: 0,94–0,99, $p < 0,01$; Hetero-

genität: 0,89, $df = 2$, $p = 0,64$; $I^2 < 0,01$; **Abb. 6**). Aus Fall-Kontroll-Studien ergaben sich somit keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach MMR-Impfung oder bei Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse stehen im Einklang mit einem Cochrane-Review zu Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln bei Kindern [47] sowie einem weiteren systematischen Review zu Impfungen und Autismus [48].

Die heute in Deutschland zugelassenen Impfstoffe sind thiomersalfrei, d. h. frei von Quecksilberverbindungen, und werden als Fertigspritzen geliefert. Eine Ausnahme bilden lediglich pandemische und präpandemische inaktivierte Influenzaimpfstoffe in Mehrdosenbehältnissen.

Autoimmunerkrankungen und HPV-Impfung

Seit Langem stehen HPV-Impfungen im Verdacht, Autoimmunerkrankungen auszulösen.

Im Rahmen einer gepoolten Analyse von elf placebokontrollierten klinischen Studien haben Descamps et al. [49] keine Assoziation zwischen der Impfung mit dem bivalenten HPV-Impfstoff und dem Neuaufreten einer Autoimmunerkrankung gefunden. Arnheim-Dahlström et al. [50] führten eine retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie zum Neuaufreten von Autoimmunerkrankungen nach tetravalenter HPV-Impfung in Dänemark und Schweden durch. In diese registerbasierte Kohortenstudie wurden 997.585 Mädchen und junge Frauen eingeschlossen. Die Autoren fanden keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Neuaufreten der 23 untersuchten Autoimmunerkrankungen. Ebenso wenig lieferte eine in Frankreich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie Belege für ein erhöhtes Risiko für 7 Autoimmunerkrankungen nach Impfung mit tetravalentem HPV-Impfstoff [51]. Hviid et al. [52] untersuchten im Rahmen einer registerbasierten Kohortenstudie in Skandinavien das Risiko für das Neu-

Tab. 2 Hypothesen zu potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Impfung ohne Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang. Vermutete Ursachen und Betroffene

Potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkung	Impfantigen	Vermutete Ursache	Betroffene	Kommentar
Plötzlicher Kindstod	Impfstoffe zur Grundimmunisierung, v. a. Sechsfachimpfstoffe (DTPa-HBV-IPV/Hib)	Unbekannt	Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr	Datenlage spricht gegen einen kausalen Zusammenhang
Schwächung des Immunsystems	Gleichzeitige Impfungen, Kombinationsimpfstoffe	Überlastung des Immunsystems	Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr	Widerlegt
Neuropsychologische Entwicklungsverzögerung	Vielzahl an Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren	Unbekannt	Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr	2 Studien ohne Hinweis auf neuropsychologische Beeinträchtigung
Autismus	MMR-Impfstoffe, thiomersalhaltige Impfstoffe	Unbekannt	Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr	In mehreren Studien widerlegt
Autoimmunerkrankungen	HPV-Impfung	Autoimmun	Mädchen und junge Frauen	In mehreren Studien widerlegt
Systemische Aluminiumtoxizität	Aluminiumadjuvans in Impfstoffen	Aluminiumtoxizität in Gehirn und Knochen; Akkumulation von Aluminium im Organismus	v. a. im ersten und zweiten Lebensjahr	Die systemische Exposition durch die in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren liegt im Bereich der tolerierbaren Aufnahme durch die Nahrung

DTPa-HBV-IPV/Hib Diphtherie – Tetanus – Pertussis azellulär – Hepatitis B – Poliovirus inaktiviert – *Haemophilus influenzae* Typ B, MMR Masern – Mumps – Röteln, HPV Humanes Papillomavirus

auftreten von Autoimmunerkrankungen und neurologischen Erkrankungen, zusammen 45 Outcomes, an 3.126.790 Frauen im Alter von 18–44 Jahren nach Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff. Für 7 Outcomes fanden sich statistisch erhöhte relative Risiken (RR) nach HPV-Impfung. Nach Adjustierung für multiples Testen verblieb einzig für Zöliakie eine Assoziation mit der HPV-Impfung (RR 1,56; 95 %-KI: 1,29–1,89). Die Autoren verwiesen darauf, dass möglicherweise viele prävalente Fälle von Zöliakie als inzident fehlklassifiziert worden sind.

Systemische Aluminiumtoxizität

Neurotoxische Wirkungen sowie Effekte von Aluminium auf die Knochenentwicklung und die Fortpflanzung sind bekannt [53]. Aluminiumintoxikationen beim Menschen kommen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor. Bei langjährigen Hämodialysepatienten wurden in den 1970er-Jahren durch übermäßige Aluminiumzufuhr verursachte Enzephalopathien, Osteomalazien sowie Anämien beschrieben

(Dialysis Encephalopathy Syndrome, DES).

Der Mechanismus der toxischen Wirkung auf das Gehirn ist nicht vollständig aufgeklärt. Bei der Frage der möglichen systemischen Toxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Impfstoffen, die Aluminium als Adjuvans enthalten, muss bedacht werden, dass es sich nicht um eine intravenöse, sondern eine intramuskuläre Zufuhr von schwerlöslichen Aluminiumverbindungen handelt, sodass zu keinem Zeitpunkt das gesamte Aluminium gleichzeitig im Blut verfügbar ist.

Der Großteil des resorbierten Aluminiums wird vornehmlich über die Niere sehr schnell aus dem Plasma eliminiert. Langzeitbeobachtungen deuten aber an, dass ein kleiner Teil der aufgenommenen Menge mit so extrem langer Halbwertszeit wieder ausgeschieden wird, dass es zu einer Nettoakkumulation kommt. Modellschätzungen ergeben, dass etwa 1–2 % einer resorbierten Dosis im Organismus akkumulieren. Die darüber lebenslang angehäuften Gesamtbelastung („body burden“) mit Aluminium wird auf etwa 35 (5–60) mg Aluminium geschätzt [54]. Unter der Annahme von

20 Impfungen mit einem maximalen Aluminiumgehalt von 1,25 mg/Dosis und 2 %iger Retention ergibt sich eine Gesamtmenge von 0,5 mg Aluminium als Beitrag zur lebenslangen Aluminiumbelastung des Körpers. Der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Nettoakkumulation von Aluminium im Organismus ist daher im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen gering und vor dem Hintergrund des Nutzens der Impfungen vertretbar.

Eine spezielle Betrachtung erfordert die Anwendung von Impfstoffen bei Säuglingen und Kleinkindern, die wegen ihrer noch nicht voll entwickelten Blut-Hirn-Schranken- sowie Nierenfunktion als besonders vulnerabel angesehen werden [53]. Dabei ist zu beachten, dass Neugeborene bereits mit Aluminiumionen im Blut (und damit auch in Geweben) zur Welt kommen, die (wahrscheinlich) aus dem mütterlichen Kreislauf stammen. Die Konzentrationen entsprechen in etwa den bei Erwachsenen beobachteten Werten (6–10 µg/l; [55, 56]), sie können bei mit Fertignahrung ernährten Säuglingen etwas höher liegen (15 µg/l; [56]). Es gibt bisher

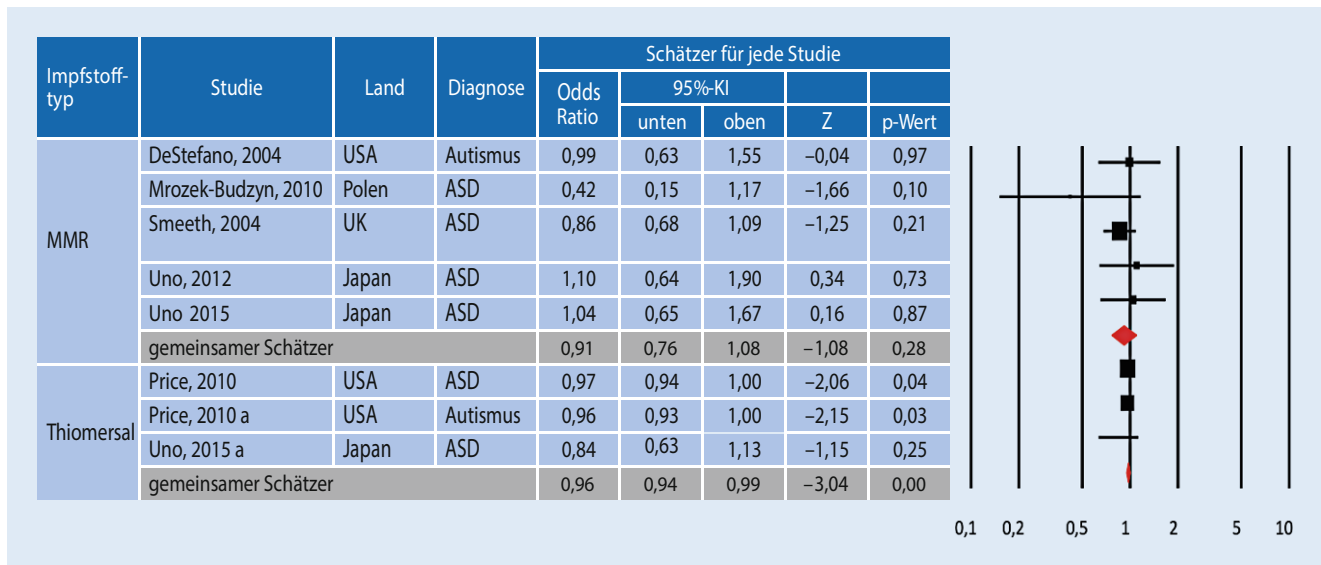


Abb. 6 ▲ Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen der Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln-(MMR-) bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen (ASD)

keine wissenschaftlichen Belege dafür, dass die Mengen von Aluminium, die aus der Verwendung von Säuglingsnahrung resultieren, gesundheitsschädliche Wirkungen haben.

Schätzungen, die die unterschiedlichen Resorptionsraten der Expositionswege berücksichtigen, ergeben, dass die kumulativ aufgenommene Aluminiummenge aus allen in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen [57] in den ersten zwei Lebensjahren (2,7–5,3 mg) im Bereich der systemischen Exposition liegt. Abschätzen lässt sich diese aus der tolerierbaren Aufnahme durch Nahrung anhand der europäischen beziehungsweise WHO-Grenzwerte für den gleichen Zeitraum unter Annahme einer Gewichtsentwicklung gemäß der 50. Perzentilenkurve der WHO (Jungen) und einer peroralen Resorptionsquote von 0,3 %.

Diskussion

Obwohl Impfungen das beste Beispiel für Errungenschaften des medizinischen Fortschritts sind und diese zweifelsohne in hohem Maße zu einem drastischen Rückgang impfpräventabler Erkrankungen geführt haben, stellt sich heute vielmehr das Problem, dass diese Krankheitsbilder in der Bevölkerung weitgehend unbekannt sind. Das führt dazu,

dass der Nutzen von Impfungen unterschätzt und die Risiken überschätzt werden. Die Folgen sind sinkende Impfraten und Ausbrüche von längst überwunden geglaubten Erkrankungen, wie z. B. Masern. Zugleich werden an Arzneimittel, die der Primärprävention dienen, sehr hohe Anforderungen hinsichtlich der Sicherheit gestellt.

Bei Marktzulassung ist das Risikoprofil eines Arzneimittels, also auch eines Impfstoffs, aber nicht vollständig bekannt, da im Rahmen von klinischen Studien, die hinsichtlich der Stichprobengröße stark limitiert sind, nur die häufigsten Risiken erkannt werden. Zudem werden in klinische Studien meist sehr selektiv Probanden oder Patienten eingeschlossen. Immunkompromittierte, multimorbide bzw. chronisch kranke Patienten oder Schwangere sind dabei kaum vertreten. Daher müssen Arzneimittel auch nach der Zulassung weiter überwacht werden. Dieser Prozess wird „Surveillance“ genannt.

Neben der passiven Surveillance, die in erster Linie die Analyse und Bewertung (s. [Abb. 3 und 4](#)) von Spontanmeldungen zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Arzneimitteln sowie Signaldetektion umfasst, werden ausgewählte Sicherheitssignale in zunehmendem Maße vom

PEI proaktiv untersucht. Dies beinhaltet neben einer aktiven Surveillance (z. B. der systematischen vollständigen Erfassung von UAW an bestimmten „sentinel sites“, wie z. B. in Instituten, Kindergärten, Krankenhäusern) insbesondere auch die Planung, Initiierung und Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien.

Ein weiterer Schwerpunkt besteht darin, Methoden zu entwickeln, die es ermöglichen, Sicherheitssignale früher zu erkennen. Dazu zählt u. a. die Entwicklung eines physiologiebasierten Toxikokinetik-(PBTk-)Modells für die Beschreibung der Aluminiumexposition aus schwerlöslichen Aluminiumadjuvantien beim Menschen [19]. Ein solches Modell soll das PEI bei der kontinuierlichen Beurteilung der Sicherheit aluminiumadjuvantierter Arzneimittel unterstützen.

Schlussfolgerung

Impfungen sind Maßnahmen der Primärprävention und in Deutschland freiwillig. Impfraten werden umso höher sein, je höher das Sicherheitsempfinden in der Bevölkerung ist. Die STIKO nimmt vor einer Empfehlung für eine Impfung eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung vor. Dennoch bestehen in der Bevölkerung Bedenken hinsichtlich möglicher unerwünschter Arzneimittel-

wirkungen v. a. bei neuartigen Produkten. Diese nehmen die für die Impfstoff-sicherheit zuständigen Behörden (PEI, EMA) sehr ernst und untersuchen gezielt Hypothesen zu potenziellen Risiken. Ergeben sich im Rahmen von pharmako-epidemiologischen Studien Hinweise auf erhöhte Sicherheitsrisiken, werden zeitnah risikominimierende Maßnahmen ergriffen. Andernfalls bedarf es einer gezielten Kommunikationsstrategie, um zu verhindern, dass es aufgrund einer unzureichenden Impftrate zu Ausbrüchen von Infektionskrankheiten kommt.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Risiken impfpräventabler Erkrankungen die Risiken von Impfungen um ein Vielfaches übersteigen. Die derzeit zugelassenen Impfstoffe haben ein positives Nutzen-Risiko-Profil, d. h., sie sind gut wirksam bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen stellen eine Rarität dar.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Doris Oberle, MSc.

Referat Pharmakovigilanz S1, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Deutschland
Doris.Oberle@pei.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Oberle, D. Mentzer, F. Rocha, R. Streit, K. Weißer und B. Keller-Stanislawski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Boylston AW (2018) The myth of the milkmaid. *N Engl J Med* 378(5):414–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1715349>
- Jenner E (1798) An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae, a disease discovered in some western counties of England. Sampson Low, London
- Smith KA (2011) Edward Jenner and the small pox vaccine. *Front Immunol* 2:21. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00021>
- Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B (2018) Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016. *Bull Arzneimittelsicherh* 1:17–24
- WHO (2013) Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf; Zugriffen: 26.02.2019
- Braun MM, Terracciano G, Salive ME et al (1998) Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatr Electron Pages* 102(5):E52
- Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S, van der Maas NAT (2006) Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine* 24(49–50):7066–7070. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.008>
- DuVernoy TS, Braun MM (2000) Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996–1998. *Pediatrics* 106(4):E52
- Vigo A, Costagliola G, Ferrero E, Noce S (2017) Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine. A description of 12 cases. *Hum Vaccin Immunother* 13(6):1–4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1287642>
- Rosillon D, Buysse H, Friedland LR, Ng S-P, Velázquez FR, Breuer T (2015) Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J* 34(7):763–768. <https://doi.org/10.1093/INF.0000000000000715>
- Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS et al (2009) Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 27(34):4656–4661. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.056>
- Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E (2014) Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR+V vaccination. *Vaccine* 32(6):645–650. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.011>
- Atanasoff S, Ryan T, Lightfoot R, Johann-Liang R (2010) Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA). *Vaccine* 28(51):8049–8052. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.005>
- Bodor M, Montalvo E (2007) Vaccination-related shoulder dysfunction. *Vaccine* 25(4):585–587. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.08.034>
- Cook IF (2014) Subdeltoid/subacromial bursitis associated with influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 10(3):605–606
- Cross GB, Moghaddas J, Buttery J, Ayoub S, Korman TM (2016) Don't aim too high. Avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician* 45(5):303–306
- Messerschmitt PJ, Abdul-Karim FW, Iannotti JP, Gobezie RG (2012) Progressive osteolysis and surface chondrolysis of the proximal humerus following influenza vaccination. *Orthopedics* 35(2):e283–e286. <https://doi.org/10.3928/01477447-20120123-26>
- Halpin AL, Gu W, Wise ME, Sejvar JJ, Hoekstra RM, Mahon BE (2018) Post-Campylobacter Guillain Barré Syndrome in the USA. Secondary analysis of surveillance data collected during the 2009–2010 novel Influenza A (H1N1) vaccination campaign. *Epidemiol Infect* 146(13):1740–1745. <https://doi.org/10.1017/S0950268818001802>
- Weißer K, Matheis W, Keller-Stanislawski B (2017) Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminiumexposition aus Adjuvantien. *Bull Arzneimittelsicherh* 3:26–29
- Matsui M, Shimizu M, Ioi A et al (2016) Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and Guillain-Barre syndrome in a 16-month-old child. *Child Neurol Open*. <https://doi.org/10.1177/2329048X15620641>
- Spagnoli C, Iodice A, Salerno GG et al (2016) CMV-associated axonal sensory-motor Guillain-Barré syndrome in a child. Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 20(1):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.004>
- Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH et al (2018) Guillain-Barré syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37(3):511–518. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3199-5>
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al (2016) Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia. A case-control study. *Lancet* 387(10027):1531–1539. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
- Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al (1979) Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 110(2):105–123
- Vellozzi C, Iqbal S, Broder K (2014) Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination. The epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis* 58(8):1149–1155. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu005>
- Bergfors E, Hermansson G, Nyström Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B (2014) How common are long-lasting and intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr* 173(10):1297–1307. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2318-2>
- Gherardi RK, Chérin P (1998) La myofasciite à macrophages. Une nouvelle entité. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM) (Macrophagic fasciitis: a new entity. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM)). *Rev Med Interne* 19(9):617–618
- Gherardi RK, Coquet M, Chérin P et al (2001) Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 124(Pt 9):1821–1831
- Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groynne F, Fauzeat E (2005) Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. *Vaccine* 23(11):1359–1367. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.012>
- Müller-Nordhorn J, Hettler-Chen C-M, Keil T, Muckelbauer R (2015) Association between sudden infant death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis immunisation. An ecological study. *BMC Pediatr* 15:1. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0318-7>
- Robert Koch-Institut (2014) TOKEN-Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Weitere_Studien/TOKEN_Studie/token_node.html; Zugriffen: 26.02.2019
- Vennemann MMT, Butterfass-Bahloul T, Jorch G et al (2007) Sudden infant death syndrome. No increased risk after immunisation. *Vaccine*

- 25(2):336–340. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.027>
33. Statistisches Bundesamt (2014) Todesursachenstatistik ab 1998. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (www.gbe-bund.de)
 34. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF et al (2018) Association between estimated cumulative vaccine antigen exposure through the first 23 months of life and non-vaccine-targeted infections from 24 through 47 months of age. *JAMA* 319(9):906–913. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0708>
 35. Mina MJ, Metcalf CJE, de Swart RL, Osterhaus ADME, Grenfell BT (2015) Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* 348(6235):694–699. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3662>
 36. Ludlow M, McQuaid S, Milner D, de Swart RL, Duprex WP (2015) Pathological consequences of systemic measles virus infection. *J Pathol* 235(2):253–265. <https://doi.org/10.1002/path.4457>
 37. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW, DeStefano F (2013) Number of antigens in early childhood vaccines and neuropsychological outcomes at age 7–10 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(12):1263–1270. <https://doi.org/10.1002/pds.3482>
 38. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351(9103):637–641
 39. Dyer C (2010) Lancet retracts Wakefield's MMR paper. *BMJ* 340:c696. <https://doi.org/10.1136/bmj.c696>
 40. Freitag C (2014) Autismus-Spektrum Störung nach DSM-5. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 42:185–192. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000288>
 41. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C (2004) Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan atlanta. *Pediatrics* 113(2):259–266
 42. Mrozek-Budzyn D, Kieltyka A, Majewska R (2010) Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 29(5):397–400. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c40a8a>
 43. Price CS, Thompson WW, Goodson B et al (2010) Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 126(4):656–664. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0309>
 44. Smeeth L, Cook C, Fombonne E et al (2004) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 364(9438):963–969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17020-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17020-7)
 45. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N (2012) The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine* 30(28):4292–4298. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.093>
 46. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N (2015) Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 33(21):2511–2516. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.036>
 47. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C (2012) Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub3>
 48. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32(29):3623–3629. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.085>
 49. Descamps D, Hardt K, Spiessens B et al (2009) Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin* 5(5):332–340
 50. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A (2013) Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden. *Cohort study*. *BMJ* 347:f5906
 51. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B et al (2014) Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 275(4):398–408. <https://doi.org/10.1111/joim.12155>
 52. Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L (2018) Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med* 283(2):154–165. <https://doi.org/10.1111/joim.12694>
 53. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E et al (2007) Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 10(Suppl 1):1–269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
 54. Priest ND (2004) The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer. Review and study update. *J Environ Monit* 6(5):375–403. <https://doi.org/10.1039/b314329p>
 55. Bougle D, Bureau F, Voirin J, Neuville D, Duhamel JF (1992) A cross-sectional study of plasma and urinary aluminum levels in term and preterm infants. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 16(2):157–159. <https://doi.org/10.1177/0148607192016002157>
 56. Hawkins NM, Coffey S, Lawson MS, Delves HT (1994) Potential aluminium toxicity in infants fed special infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19(4):377–381
 57. STIKO (2018) Impfkalender. <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html>
Zugriffen: 26.02.2019