

Impfnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys

Teil 1: Deskriptive Analysen

Die in Folge einer zunehmenden Durchimpfung sinkende Inzidenz impfpräventabler Infektionskrankheiten und deren Komplikationen wird von einer gestiegenen öffentlichen Aufmerksamkeit begleitet, die sich auf Impfnebenwirkungen richtet und die die Impfakzeptanz negativ beeinflussen kann [1]. Bei elterlichen Vorbehalten gegen Impfungen spielen Bedenken über ihre Sicherheit und die Angst vor Impfkomplikationen eine wichtige Rolle [2, 3, 4]. Eindrückliches Beispiel hierfür ist der folgenschwere Rückgang der Masernimpfquoten nach der vom Arzt Wakefield aufgebrachten angeblichen Assoziation zwischen der Masernimpfung und dem gehäuftem Auftreten von kindlichem Autismus [5]. Auch wenn im Nachhinein gezeigt werden konnte, dass ein solcher Zusammenhang nicht besteht [6, 7, 8] und der entsprechende Beitrag von der Zeitschrift „The Lancet“ offiziell zurückgezogen wurde [9], verdeutlicht das Beispiel dennoch, wie wichtig die Sammlung und Auswertung belastbarer Daten zur Häufigkeit von Impfnebenwirkungen ist.

Die Sicherheit eines Impfstoffes wird heute in standardisierten von den europäischen und nationalen Zulassungsbehörden vorgegebenen Verfahren vor der Zulassung geprüft. Allerdings ist selbst in großen klinischen Zulassungsstudien die Studienpower nicht ausreichend, um seltene oder sehr seltene Impfkom-

plicationen (<1:10.000 Impfungen) ausreichend beurteilen zu können [1, 10, 11]. Die Überwachung unerwünschter Nebenwirkungen von Impfstoffen nach ihrer Zulassung sollte daher die Sammlung von Daten über eine passive und aktive Surveillance sowie auch über spezielle epidemiologische Studien umfassen [12]. In Deutschland besteht nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) eine Meldepflicht für Verdachtsfälle von Impfkomplikationen durch Ärzte bezie-

hungsweise Heilpraktiker. Typische Limitationen passiver Surveillancesysteme sind Untererfassung, eingeschränkte Validität der Daten sowie Verzerrungen durch unterschiedliches Meldeverhalten und unterschiedliche Wahrnehmung. Die Beurteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen beziehungsweise des attributablen Risikos einer Impfung wird zudem dadurch erschwert, dass keine zuverlässigen Angaben über die absolute Zahl der verabreichten Impf-

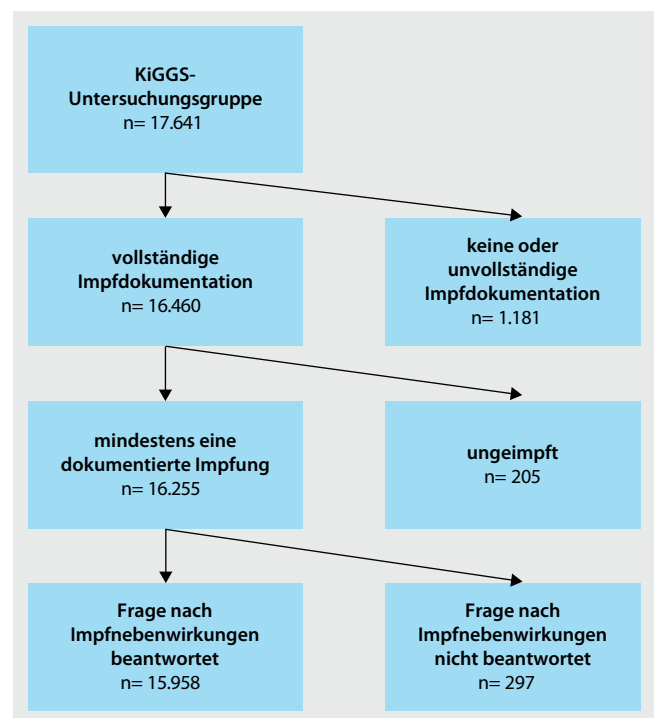


Abb. 1 ▶ In die Auswertungen eingeschlossene Probanden aus dem Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KiGGS)

Tab. 1 Anzahl der schlecht vertragenen Impfungen und deren Anteil an der Gesamtheit der als schlecht vertragen angegebenen Impfungen in Prozent (95%-KI)

	Anzahl	Prozent ^b	95%-KI (%)
MMR	55	15,2	(10,9–20,7)
FSME	36	11,5	(8,1–16,2)
Unbekannt	37	10,5	(7,3–14,9)
Hexavalent	40	10,4	(7,7–13,9)
TD-Kombinationen mit Pertussis	28	7,6	(4,7–12,0)
Pertussis	24	9,0	(5,8–13,6)
TD-Kombinationen ohne Pertussis	23	8,3	(5,1–13,1)
Pentavalent	20	4,2	(2,5–6,9)
Alle oder mehrere Impfungen	14	4,5	(2,4–8,5)
Tetanus	11	3,4	(1,7–6,6)
BCG	10	3,0	(1,4–6,4)
Masern	8	2,2	(1,0–4,6)
Hepatitis B	6	1,8	(0,7–4,7)
Polio	6	2,2	(0,9–5,3)
Hib	5	1,7	(0,7–4,1)
Influenza	4	1,3	(0,4–3,6)
Sonstige ^a	10	3,2	(1,5–6,8)
Gesamt	337	100,0	

MMR Masern-Mumps-Röteln-Impfung, FSME Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfung, TD Tetanus-Diphtherie-Impfung, BCG Bacillus-Calmette-Guerin-Impfung, Hib Haemophilus-Influenza-Typ-B-Impfung.

^aPneumokokken (n=3), Röteln (n=2), Gelbfieber, Meningokokken, Mumps, Tollwut, Masern/Mumps (n=1);

^bAbweichungen der Rangfolge von der absoluten Anzahl und dem prozentualen Anteil sind bedingt durch die gewichtete Berechnung.

Tab. 2 Anzahl und Häufigkeit schlecht vertragener Impfungen nach Art der Impfung (ungewichtete Berechnung)

	Anzahl verimpfter Dosen ^a	Anzahl schlecht vertragener Impfungen ^b	Häufigkeit schlecht vertragener Impfungen	
			n/1000	95%-KI
FSME	8417	36	4,28	(2,88–5,67)
Masern	26.333	64	2,43	(1,84–3,03)
Pertussis	54.073	112	2,07	(1,69–2,45)
Tetanus	68.576	122	1,78	(1,46–2,09)
BCG	5551	10	1,80	(0,69–2,92)

^aUnabhängig vom Präparat; ^bohne Berücksichtigung der Kategorien „alle“ oder „mehrere“ (14 von 337 Gesamtnennungen).

dosen vorliegen. Angesichts der Seltenheit schwerwiegender postvaxzinaler Erkrankungen und der großen Anzahl verabreichter Impfstoffdosen ist stets mit koinzidenten, nicht-kausalen Ereignissen zu rechnen [13].

Standardisierte epidemiologische Studien, in denen die verabreichten Impfpräparate und -dosen erfasst werden, können die Datenbasis zur Beurteilung von Impfnebenwirkungen ergänzen. Im vorliegenden Beitrag werden die im Kinder- und Jugendgesundheits-surveys (KiGGS) erfragten Informationen zu schlecht vertragenen Impfungen dargestellt und diskutiert.

Methoden

Der KiGGS wurde von Mai 2003 bis Mai 2006 vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt. Ziel des Befragungs- und Untersuchungssurveys war es, umfassende und bundesweit repräsentative Daten zum Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen zu erheben. Insgesamt nahmen 17.641 Kinder und Jugendliche (8656 Mädchen, 8985 Jungen) im Alter von 0 bis 17 Jahren sowie deren Eltern an der Studie teil (Responsequote: 66,6%), die in 167 Orten Deutschlands zufällig aus den Melderegistern ausgewählt worden waren [14, 15, 16].

Ein standardisiertes, computergestütztes ärztliches Interview (CAPI) mit dem begleitenden Elternteil lieferte Daten zu Nebenwirkungen von Impfungen. Die Untersucher waren aufgefordert, nur schwerwiegende Begleiterscheinungen zu erfassen. Die Frage lautete: „Hat Ihr Kind eine Impfung schlecht vertragen?“ Wurde die Frage bejaht, wurde um Nennung der Symptome und der betreffenden Impfung(en) gebeten und danach gefragt, ob ein Impfschaden anerkannt worden sei. Die Angabe mehrerer Symptome pro Impfung war möglich, eindeutig redundante Nennungen wurden vor der Datenauswertung bereinigt. Die angegebenen Unverträglichkeiten wurden in der aktuellen MedDRA-Version (Medical Dictionary for Regulatory Activities) als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen beziehungsweise Impfkomplicationen entsprechend der international anerkannten Terminologie kodiert und sind im Folgenden als „Impfnebenwirkungen“ bezeichnet. Eine Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Impfung und Impfnebenwirkung, wie sie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bei Meldungen von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen nach dem IfSG vornimmt [13], erfolgte nicht.

Über die ärztliche Dokumentation in den Impfausweisen wurden Daten zu angewendeten Impfstoffen und zum Impfzeitpunkt erhoben. Kinder und Jugendliche, für die zum Zeitpunkt der KiGGS-Erhebung keine Impfung dokumentiert war, wurden als ungeimpft definiert. Demgegenüber gelten Kinder, die laut Impfdokument bis dahin mindestens eine Impfung erhalten hatten (unabhängig davon, ob es sich um eine von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlene Standard-, Indikations- oder Reiseimpfung handelte), als geimpft.

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS, Version 14, durchgeführt und berücksichtigen das stratifizierte und geclusterte KiGGS-Studiendesign. Berechnet wurden Prävalenzen mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI), die mit Analyseverfahren für komplexe Stichproben bestimmt wurden, um die Korrelation der Probanden innerhalb einer Gemeinde zu berücksichtigen. Um repräsentati-

C. Poethko-Müller · K. Atzpodien · R. Schmitz · M. Schlaud

Impfnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys. Teil 1: Deskriptive Analysen

Zusammenfassung

Angeichts der sinkenden Inzidenz impfpräventabler Infektionskrankheiten und der gestiegenen öffentlichen Aufmerksamkeit gegenüber Impfnebenwirkungen hat die Sammlung und Auswertung belastbarer Daten zu Nebenwirkungen von Impfstoffen einen hohen Stellenwert. Von 2003 bis 2006 wurden im repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS) retrospektiv Daten zu verabreichten Impfstoffen, zum Impfzeitpunkt und zu schlecht vertragenen Impfungen erhoben. 15.958 Teilnehmer im Alter bis zu 17 Jahren konnten in die Auswertungen eingeschlossen werden. Eltern von 332 [2,1% (95%-KI 1,8–2,5)] Kindern gaben an, dass eine oder mehrere Impfungen schlecht vertragen worden waren. Das erfasste Nebenwirkungsprofil entsprach dem in den Fachinformationen der jeweiligen Imp-

fungen aufgeführten Spektrum. Die kalkulierten Nebenwirkungshäufigkeiten lagen unter den bekannten Häufigkeiten. Die retrospektive Erhebung elternberichteter Impfnebenwirkungen in KiGGS erlaubt durch die große Anzahl der eingeschlossenen, dokumentiert verabreichten Impfdosen auch die Betrachtung seltenerer Nebenwirkungen. Die als Impfnebenwirkungen berichteten Symptome entsprachen weitgehend dem bekannten Nebenwirkungsspektrum und geben keinen Anlass für eine veränderte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Impfungen.

Schlüsselwörter

Gesundheitssurvey · Kinder · Jugendliche · Impfungen · Nebenwirkungen

Suspected adverse reactions after vaccination. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. Part I: descriptive analyses

Abstract

The decreasing incidence of vaccine-preventable infectious diseases and their complications redirects public attention to the safety risks of vaccinations. Collation of resilient vaccine adverse reaction data from passive and active surveillance systems as well as epidemiological studies is indispensable. From 2003–2006, the representative National Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents ("Kinder- und Jugendgesundheits survey," KiGGS) retrospectively collected information about vaccines, vaccination dates, and suspected vaccine-related adverse events. A total of 15,958 participants (<17 years of age) were included in the analyses. Parents of 332 (2.1%; 95% CI 1.8–2.5) children and adolescents reported that one or more vaccinations were poorly toler-

ated. The reported adverse reactions were largely in accordance with information given in the summaries of product characteristics of the respective vaccines. Calculated rates of adverse reactions were below the known rates. KiGGS allowed the retrospective collection of suspected adverse reactions from a large number of vaccinations, thereby providing data even on rare adverse events. No unusual pattern was observed. The information obtained on suspected adverse reactions does not change the positive benefit–risk ratio of vaccinations.

Keywords

Health surveys · Children · Adolescents · Vaccination · Suspected adverse reactions

ve Aussagen treffen zu können, wurden die Analysen mit einem Gewichtungsfaktor durchgeführt, der Abweichungen der KiGGS-Teilnehmer von der Bevölkerungsstruktur der 0- bis 17-Jährigen (Stand: 31.12.2004) hinsichtlich Alter, Geschlecht, Region (Ost/West/Berlin) und Staatsangehörigkeit korrigiert [17]. Die Häufigkeitsschätzungen schlecht verträglicher Impfungen bezogen auf die absolute Anzahl verabreichter Dosen erfolgten ungewichtet.

Ergebnisse

Von den insgesamt 17.641 KiGGS-Probanden lagen für 16.460 (93,3%) ausreichende Daten zur Beurteilung des Impfstatus vor. Bei 16.255 Kindern und Jugendlichen war wenigstens eine Impfung im Impfpass dokumentiert. Für 15.958 Kinder und Jugendliche (90,5% aller Untersuchten) wurde auch die Frage nach Impfnebenwirkungen beantwortet, diese Gruppe wurde in die folgenden Auswertungen eingeschlossen (■ **Abb. 1**). Der Anteil an Probanden, deren Daten nicht ausgewertet werden konnten, betrug 9,5%; und die Unterschiede zwischen der in die Analysen eingeschlossenen Gruppe und der KiGGS-Gesamtgruppe waren gering.

Häufigkeit von Nebenwirkungsangaben

Eltern von 332 [2,1% (95%-KI 1,8–2,5)] Kindern und Jugendlichen gaben an, dass bei einer oder mehreren Impfungen Unverträglichkeiten aufgetreten waren. Für 30 [8,4% (95%-KI 5,6–12,2)] Kinder war keine Angabe darüber zu erhalten, wie viele Impfungen schlecht vertragen worden waren. In der Gruppe der 302 Kinder und Jugendlichen mit Angaben zur Anzahl der Impfungen wurde für 284 [93,3% (95%-KI 88,2–96,3)] von lediglich einer, bei 18 Kindern [6,7% (95%-KI 3,7–11,8)] von mehr als einer schlecht vertragenen Impfung berichtet.

Die am häufigsten mit Nebenwirkungen in Verbindung gebrachte Impfung war mit 15,2% (95%-KI 10,9–20,7) eine Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR). Am zweithäufigsten wurde mit 11,5% (95%-KI 8,1–

Tab. 3 Art und Anzahl von Symptomen nach Art der schlecht vertragenen Impfung

Symptom/e (Nennung mehrerer Symptome pro schlecht ver- tragener Impfung möglich)	Ge- samt	MMR	FSME	Hexa- valent	TD-Kom- binatio- nen mit Pertussis	Per- tussis	TD-Kom- binatio- nen ohne Pertussis	Penta- valent oder mehrere	Teta- nus	BCG	Masern oder MM	He- pati- tis B	Polio	Hib	Influ- enza	Sons- tige ^a	Un- be- kannt	
Gesamtanzahl genannter Symptome	469	80	58	52	41	32	31	26	24	15	12	10	9	7	6	6	11	49
Fieber	113	28	14	13	9	9	6	8	6	2	0	3	3	0	2	1	2	7
Massive Schwellung an der geimpften Extremität	85	8	4	10	9	3	9	6	4	6	2	0	3	1	1	1	5	13
Unstillbares Schreien	45	1	0	13	6	7	1	6	4	2	0	0	0	0	1	0	0	4
Hautausschlag	18	6	1	3	2	0	2	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Krampfanfall/Fieberkrampf	18	5	2	3	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2
Unspezifische Infektion der Atemwege/Husten/Bronchitis/ Pharyngitis/Stomatitis	16	3	1	2	2	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	1
Schmerzen/Schwellung/Reaktion an der Vakzinationsstelle	14	1	2	3	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
Erbrechen	12	1	4	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1
Müdigkeit/Mattigkeit	12	3	4	0	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Apathie/Somnolenz	11	1	2	0	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Erkrankung gegen die geimpft wurde (Masern/Mumps/Röteln)	11	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	0
Kopfschmerz	11	1	8	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neurodermitis/Neurodermitis verschlimmert	11	2	0	1	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Urtikaria	10	5	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Abszess an der Vakzinationsstelle	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	3
Diarrhö	7	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0	1
Unbekannt	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Bewegungseinschränkung an der Injektionsstelle	5	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Generalisierter Schmerz	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Synkope	4	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Angstzustände/Schlafstörung/depressive Verstimmung	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atemnot	3	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Harnwegsinfektion	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Hirnhautreizung	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Narbe an der Vakzinationsstelle	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Otitis media	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Übelkeit	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unruhe/Verwirrtheit	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
Allergische Reaktion an der Applikationsstelle	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthmaanfall	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Beinparese	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Berührungsempfindlichkeit erhöht	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 3 Art und Anzahl von Symptomen nach Art der schlecht vertragenen Impfung (Fortsetzung)

Symptom/e (Nennung mehrerer Symptome pro schlecht vertragener Impfung möglich)	Ge-samt		MMR		FSME		Hexavalent		TD-Kombination mit Pertussis		Per-tussis		TD-Kombination ohne Pertussis		Penta-valent oder mehrere		Alle		Teta-nus		BCG		Masern oder MMR		He-patitis B		Polio		Hib		Influenza		Sons-tige ^a		Un-be-kannt					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Ulkus an der Vakzinationsstelle	2	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0				
Vertigo	2	0,0	0	0,0	2	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Anaphylaktische Reaktion auf einen Impfstoff	1	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Sonstige ^b	9	2,1	2	0,5	2	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,3	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,5

^aUnter „Sonstige“ sind Impfungen mit maximal 3 Nennungen pro Impfung zusammengefasst. ^bUnter „Sonstige“ sind Symptome zusammengefasst, die jeweils nur einmal genannt wurden: orthostatische Schwäche, Bauchschmerzen, Gelenkschwellung, unspezifische Tachykardie, Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung, hyperkinetisches Syndrom, Lymphadenitis, IgA-Mangel und unspezifische Sehstörung.

Tab. 4 Anzahl und Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) bezogen auf die Art der Impfung^a (ungewichtet)

	Anzahl verimpfter Dosen ^a	Anzahl Nebenwirkungen	Häufigkeit der NW	
			n/1000	95%-KI
NW nach Masernimpfung				
Alle NW	26.333			
Fieber		64	2,43	(1,84–3,03)
Impfmasern		31	1,12	(0,76–1,59)
Impfmasern oder Urtikaria oder Hautausschlag		10	0,38	(0,14–0,62)
(Fieber-)Krampf		22	0,84	(0,49–1,18)
		5	0,19	(0,02–0,36)
NW nach Pertussisimpfung				
Alle NW	54.074			
Fieber		112	2,07	(1,69–2,45)
(Fieber-)Krampf		39	0,70	(0,49–0,95)
Unstillbares Schreien		4	0,07	(0,001–0,150)
		33	0,61	(0,40–0,82)

^aUnabhängig vom Präparat.

16,2) eine FSME-Impfung als schlecht vertragen angegeben. In 10,5% der Fälle (95%-KI 7,3–14,9) konnten sich die befragten Eltern nicht mehr an die verabreichte Impfung erinnern (■ Tab. 1).

Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Art der Impfung

In den Impfpässen der Untersuchungsgruppe war die Gabe von insgesamt 26.333 Masern-Impfdosen dokumentiert. Bei Impfnebenwirkungen wurde nicht unterschieden, ob ein Mono- oder Kombinationspräparat angewendet worden war. Für 64 Kinder und Jugendliche gaben die Eltern an, dass eine Masernimpfung schlecht vertragen wurde. Damit liegt die elternberichtete Häufigkeit für mindestens eine Nebenwirkung nach Masernimpfung bei 2,43/1000 Impfungen. Dies entspricht der Nebenwirkungskategorie „gelegentlich“ (ein bis zehn Behandelte von 1000) gemäß den MedDRA-Festlegungen (■ Tab. 2).

Für FSME wurden 8417 Impfdosen dokumentiert; in 36 Fällen wurde eine FSME-Impfung als schlecht vertragen angegeben. Damit liegt die elternberichtete Nebenwirkungshäufigkeit nach FSME-Impfungen bei 4,28/1000 Impfungen und entspricht ebenfalls der Kategorie „gelegentlich“. Die Häufigkeit schlecht vertragener Impfungen gegen Pertussis und Tetanus wurde mit 2,1 beziehungsweise 1,8 auf 1000 Impfungen berechnet.

Art der Nebenwirkungen

Häufigstes Symptom einer von Eltern berichteten Impfnebenwirkung war Fieber. Fieber wurde am häufigsten nach einer MMR-Impfung angegeben (■ Tab. 3). Berücksichtigt man alle Mono- und Kombinationsimpfungen gegen Masern, wird Fieber nach 0,11% aller dokumentierten Masernimpfungen genannt (■ Tab. 4). Impfmasern wurden mit einer Häufigkeit von 0,04% (95%-KI 0,01–0,06; n=10) berichtet. Werden alle nach einer Masernimpfung aufgetretenen Urtikarien und Hautausschläge als schwer von Impfmasern abgrenzbare Symptome mit berücksichtigt, treten mögliche Impfmasern in 0,08% der Fälle auf (95%-KI 0,049–0,118; n=22). Fieberkrämpfe traten nach fünf Masernimpfungen und damit mit einer Häufigkeit von 0,02% (95%-KI 0,002–0,036) auf. Nach MedDRA-Kodierung entspricht dies einem „seltenen Auftreten“ (≥0,01% bis <0,1%).

Bezogen auf alle dokumentierten Pertussisimpfungen (unabhängig vom Mono- oder Kombinationspräparat) wurde bei 0,007% (n=4) der Impfungen von einem Fieberkrampf berichtet.

Keine der von den Eltern beschriebenen Nebenwirkungen deutete darauf hin, dass es sich bei ihnen um schwere, aber sehr seltene Nebenwirkungen wie idiopathische thrombozytopenische Purpura oder eine hypotone-hyporesponsive Episode gehandelt haben könnte.

Bei zwei Kindern mit Impfnebenwirkungen waren diese nach Elternangaben amtlich als Impfschaden anerkannt worden. In beiden Fällen war nach einer BCG-Impfung ein Abszess an der Vakzinationsstelle aufgetreten.

Diskussion

Art und Anzahl der Nebenwirkungen

Die im vorliegenden Survey als Impfnebenwirkungen berichteten Symptome entsprechen dem in den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen aufgeführten bekannten Spektrum von Impfreaktionen und Impfnebenwirkungen. Dabei liegt die Nebenwirkungshäufigkeit eher unter den in kontrollierten Studien erhobenen beziehungsweise in den Fach- und Gebrauchsinformationen angegebenen Raten. Seltene Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine anaphylaktische Reaktion ($n=1$), wurden auch in dieser großen Gruppe von Befragten mit einer hohen Gesamtzahl von deutlich über 100.000 Impfungen nur in Einzelfällen berichtet. Die meisten schweren lokalen Reaktionen (sieben von zehn) wie Abszesse und/oder ein Ulkus an der Applikationsstelle wurden für die heute nicht mehr von der STIKO empfohlene Lebendimpfung mit dem Bacillus Calmette-Guérin (BCG-Impfung) berichtet. Bisher unbekannte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Erschwert wird die Interpretation der Daten durch verschiedene methodische Limitationen, die im Folgenden dargestellt und diskutiert werden.

Validität der angegebenen Symptome

Die dargestellten Impfnebenwirkungen wurden retrospektiv erfragt und die geschilderten Symptome von den Eltern mit einer zuvor verabreichten Impfung in Zusammenhang gebracht. Die Erfassung erfolgte über eine Freitextangabe. Eine Objektivierung (zum Beispiel Fiebermessung) beziehungsweise Validierung (zum Beispiel Arzt diagnose) der beobachteten Symptome war innerhalb der KiGGS-Studie nicht möglich. Auch

war eine Standardisierung der Nebenwirkungen, wie von der Brighton-Kommission vorgeschlagen [18], wegen des hohen Zeitaufwands für eine solche detaillierte Erfassung in KiGGS nicht möglich. Die Validität und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ist dadurch eingeschränkt.

So bleibt zum Beispiel für die drei als Hirnhautreizung kodierte Symptome, von denen zwei nach FSME-Impfung auftraten, unklar, ob diese den nach einer solchen Impfung selten auftretenden Arthralgien oder Myalgien im Nackenbereich zuzuordnen sind, die das Bild eines Meningismus ergeben können, oder ob es sich tatsächlich um eine meningeale Reizung handelte. Auch kann nicht beurteilt werden, ob die Symptome Hautausschlag, Urtikaria und allergische Reaktion an der Applikationsstelle zutreffende Symptombeschreibungen darstellen.

Heterogenität der Untersuchungsgruppe (Impfalter, Impfdosis, Impfpräparat)

Am Beispiel von Fieberkrämpfen nach Masernimpfungen wird im Folgenden dargestellt, welchen Einfluss die Heterogenität der untersuchten Gruppe (in Bezug auf das Alter beziehungsweise die Frage, ob eine Erst- oder Zweitimpfung durchgeführt wurde) darauf haben kann, ob die beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit nach oben oder unten von bekannten Nebenwirkungsraten abweicht.

Im Zusammenhang mit einer Masernimpfung wurde von fünf Fieberkrämpfen berichtet. Damit liegt die Häufigkeit für Fieberkrämpfe bei 0,02% (95%-KI 0,002–0,04). Sie stellen damit nach MedDRA-Klassifizierung eine selten aufgetretene Nebenwirkung dar. Die beobachtete Häufigkeit für Fieberkrämpfe entspricht damit sowohl der in den Fach- und Gebrauchsinformationen angegebenen, die je nach Präparat für diese Nebenwirkung zwischen „gelegentlich“ und „selten“ schwankt, als auch der im Rahmen einer retrospektiven, US-amerikanischen Kohortenstudie an 137.457 MMR-geimpften Kindern festgestellten. Innerhalb von 30 Tagen nach MMR-Impfung kam es in dieser Studie bei den beobachteten

137.457 Kindern zu 32 Erstmanifestationen von Fieberkrämpfen (0,023%), dabei war das relative Risiko in den Tagen acht bis 14 nach der Impfung am höchsten [19].

Zwischen unserer retrospektiven Querschnittstudie und der US-amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie bestehen jedoch methodische Unterschiede, die die Vergleichbarkeit der Daten einschränkt und die Interpretation der elternberichteten Lebenszeitprävalenz von Fieberkrämpfen nach Impfung erschweren. In der US-amerikanischen Studie wurden Angaben zu Fieberkrämpfen über die medizinische Dokumentation erhoben. Damit besteht die Möglichkeit ihrer Untererfassung, da leichtere, schnell sistierende Fieberkrämpfe, die zwar von den Eltern bemerkt, jedoch im Rahmen einer medizinischen Visite nicht berichtet wurden, nicht in die Berechnungen einfließen. Eine Untererfassung kann jedoch auch in der hier ausgewerteten KiGGS-Studie nicht ausgeschlossen werden, da sich die Elternangaben unserer Querschnittstudie zum Teil auf Impfungen beziehen, die bis zu 17 Jahre zurücklagen und somit einem Erinnerungsbias unterliegen können. Zusätzliche Auswertungen in dieser Studie zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, (irgend)eine Nebenwirkung nach Masernimpfung zu berichten, innerhalb des ersten Jahres fast dreimal so hoch war wie nach Ablauf des Jahres (siehe den folgenden Beitrag „Faktoren für die elterlichen Angaben von Impfnebenwirkungen“). Jedoch ist anzunehmen, dass Fieberkrämpfe als sehr erschreckendes und eindrückliches Erlebnis weniger vom Erinnerungsbias beeinflusst werden als andere Nebenwirkungsberichte.

Beim Vergleich von Studienergebnissen zu Nebenwirkungen von Masernimpfungen im Allgemeinen und insbesondere bei Betrachtung der Fieberkrampfhäufigkeit müssen die Altersstruktur der untersuchten Gruppen und die Frage berücksichtigt werden, ob die erste oder zweite Masernimpfdosis betrachtet wird. Die Nebenwirkungen Fieber, Durchfall und Hautausschlag sind nach der ersten MMR-Impfung häufig, nach der zweiten MMR-Impfung [20] oder bei älteren Kindern [21] treten hin-

gegen kaum Nebenwirkungen auf. Insbesondere bei Studien mit einem großen Anteil an älteren Kindern ist davon auszugehen, dass Masernimpfungen untersucht werden und damit eine geringere Nebenwirkungsrate zu erwarten ist. In unserer Studie wurden von den 26.333 dokumentierten Masernimpfdosen 14.171 als erste Masernimpfung verabreicht. Es ist daher zu erwarten, dass in ihr die Nebenwirkungshäufigkeit nach Masernimpfungen geringer sein muss als in Studien, die ausschließlich erste Masernimpfungen untersuchen. Insbesondere bei der Beurteilung der Häufigkeit von Fieberkrämpfen muss bedacht werden, dass das Risiko für diese vom Alter des Kindes bei der Impfung abhängt. Ihr Auftreten ist vor allem für Kinder im Alter von unter 18 Monaten beschrieben [22]. Die Risikoerhöhung war in der zitierten Studie auf die ersten beiden Wochen nach MMR-Impfung begrenzt. Auch in anderen Studien war das Risiko für Fieberkrämpfe nur in den ersten zwei Wochen nach Impfung erhöht [19, 23, 24].

Kausalitätsbewertung

Bei der Beurteilung der Nebenwirkungshäufigkeit von Impfungen muss beachtet werden, dass eine zeitliche Assoziation zwischen beobachtetem Symptom und Impfung nicht automatisch gleichzusetzen ist mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden. Eine solche Kausalitätsbewertung, wie sie für die im Rahmen des IfSG an das PEI gemeldeten, über das normale Maß hinausgehende Impfreaktionen erfolgt, wurde hier nicht durchgeführt. Die detaillierte Prüfung der medizinischen Dokumentationen von 173 schweren, einer MMR-Impfung zeitlich zugeordneten Nebenwirkungsmeldungen aus den Jahren 1982 bis 1996 in Finnland zeigte, dass 45% von ihnen mit hoher Wahrscheinlichkeit andere Ursachen hatten [24]. Insbesondere bei jungen Kindern im Alter von zwölf bis 24 Monaten zeigte der Vergleich zwischen der Inzidenz für nach MMR-Impfung aufgetretenen Symptomen (Fieber, Durchfall oder Hautausschlag) und deren Inzidenz in den zwei Wochen vor Impfung, dass nur 34% der Kinder unter

impfassozierten Nebenwirkungen litten. Angesichts der Häufigkeit solcher Symptome in dieser Altersgruppe muss bei deutlich mehr als der Hälfte der Fälle davon ausgegangen werden, dass ein zufälliges zeitliches Zusammentreffen zwischen Impfung und Krankheitssymptom eine Impfnebenwirkung vortäuscht. Bewertet man die in KiGGS als Impfnebenwirkung berichteten Symptome unter Berücksichtigung der in der finnischen Studie gewonnenen Erkenntnisse, ist von einem hohen Anteil zufällig koinzidenter Ereignisse auszugehen.

Fazit

Es kann festgestellt werden, dass ein Vorteil der KiGGS-Studie darin liegt, dass sie – im Vergleich zu passiven Surveillance-Systemen – einen Bezug auf die Anzahl der verabreichten Impfdosen ermöglicht und in ihr eine große, repräsentative Gruppe von Kindern und Jugendlichen standardisiert abgefragt wurde. Jedoch stehen der Berechnung absoluter Nebenwirkungshäufigkeiten methodische Gründe entgegen. Der Wert von Nebenwirkungsberichten durch die Patienten wird darin gesehen, dass auf diese Weise ein hoher Anteil an neuen, bislang unbekannt Nebenwirkungen erfasst werden kann [25]. In unserer Studie entsprachen die als Impfnebenwirkungen berichteten Symptome aber weitgehend dem bekannten Nebenwirkungsspektrum und geben keinen Anlass für eine veränderte Bewertung des Risikoprofils von Impfungen.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Poethko-Müller
Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Fachgebiet Kinder- und Jugendgesundheit, Prävention, Robert Koch-Institut
Postfach 650261
13302 Berlin
Poethko-MuellerC@rki.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:
Dr. med. Christina Poethko-Müller MSc: Koordinierung einer gemeinsam durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Paul-Ehrlich-Institut, Sanofi Pasteur und GlaxoSmithKline finanzierten epidemiologischen Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat (TOKEN-Studie) in den Jahren 2004–2009.

PD Dr. med. Martin Schlaud: Studienleitung einer gemeinsam durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Paul-Ehrlich-Institut, Sanofi Pasteur und GlaxoSmithKline finanzierten epidemiologischen Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat (TOKEN-Studie) in den Jahren 2004–2009.
Dr. med. Karen Atzpodien und Dr. oec. troph. Roma Schmitz: Es besteht kein Interessenskonflikt der Autorinnen.

Literatur

- Chen RT (1999) Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 17(Suppl 3):S41–S46
- Gust DA, Strine TW, Maurice E et al (2004) Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics* 114(1):e16–e22
- Gust DA, Darling N, Kennedy A, Schwartz B (2008) Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. *Pediatrics* 122(4):718–725
- Salmon DA, Moulton LH, Omer SB et al (2005) Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159(5):470–476
- 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
- Institute of Medicine (2001) Immunization safety review: Measles-mumps-rubella vaccine and autism. National Academy Press, Washington, D.C.
- Black C, Kaye JA, Jick H (2002) Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 325(7361):419–421
- Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E (2004) No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychol Med* 34(3):543–553
- Editors T (2010) Retraction – ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 375(9713):445
- Rosenthal KL, McVittie LD (1993) The clinical testing of preventive vaccines. In: Mathieu M (Hrsg) *Biologic development: a regulatory overview*. Paraxel, Waltham, MA, S 119–130
- Schneeweiß B, Pfeiderer M, Keller-Stanislawski B (2008) Impfsicherheit heute. *Dtsch Arztebl* 105(34–35):590–595
- Griffin MR, Braun MM, Bart KJ (2009) What should an ideal vaccine postlicensure safety system be? *Am J Public Health* 99(Suppl 2):S345–S350
- Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2002) Auswertung der Meldungen von Verdachtsfällen nach Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 45:344–354
- Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M et al (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50(5–6):557–566
- Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50(5–6):533–546

16. Kurth B-M, Kamtsiuris P, Hölling H et al (2008) The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design and first results of the German KIGGS-Study. *BMC Public Health* 8:196
17. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50(5–6):547–556
18. Kohl KS, Bonhoeffer J, Chen R et al (2003) The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12(4):335–340
19. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW et al (2001) The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 345(9):656–661
20. LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ et al (2006) Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 118(4):1422–1430
21. Miller C, Miller E, Rowe K et al (1989) Surveillance of symptoms following MMR vaccine in children. *Practitioner* 233(1461):69–73
22. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM et al (2004) MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 292(3):351–357
23. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA et al (1991) Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics* 88(5):881–885
24. Patja A, Davidkin I, Kurki T et al (2000) Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 19(12):1127–1134
25. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA (2007) Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 63(2):148–156

Hier steht eine Anzeige.