

Sicherheit von Impfstoffen

Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldepflichtung des Zulassungsinhabers und/oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (§ 63 b AMG) und der standesrechtlichen Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen eine gesetzliche Meldepflichtung über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) (Abb. 1). Der Arzt beziehungsweise der Heilpraktiker ist nach § 6 und § 8 IfSG verpflichtet, den Verdacht auf eine Impfkomplication (eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung) namentlich an das Gesundheitsamt zu berichten. Das Gesundheitsamt ist nach § 11 IfSG verpflichtet, die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden. Im PEI werden anschließend alle Meldungen erfasst, bewertet und gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikoabwehr und Risikoprävention getroffen. Auf europäischer Ebene besteht für das PEI auch eine Meldepflichtung gegenüber der europäischen Zulassungsbehörde (EMA).

Das übliche Ausmaß nicht überschreitende, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sind nicht meldepflichtig. Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache zugrunde liegt. Alle anderen Reaktionen unterliegen der Meldepflicht im Sinne des IfSG.

Nebenwirkungen nach Impfstoffgabe

Zum bekannten Nebenwirkungsspektrum nach Impfstoffgabe zählen kurzzeitig andauernde Lokal- und Allgemeinreaktionen als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff:

- Lokalreaktionen wie Rötung, Erwärmung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle (zumeist von kurzer Dauer),
- Allgemeinreaktionen wie Fieber (gewöhnlich unter 39,5°C bei rektaler Messung), Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionalen Lymphknoten oder – nach Verabreichung von auf Basis abgeschwächter Lebendviren hergestellter Impfstoffe gegen Mumps, Masern, Röteln oder Windpocken – Symp-

tome einer „Impfkrankheit“, zum Beispiel leichte Schwellung der Ohrspeicheldrüse (Mumps) oder ein Masernbeziehungsweise Windpocken-ähnlicher Hautausschlag oder kurzzeitige Gelenkschmerzen (Röteln).

Die darüber hinaus zu erwartenden Nebenwirkungen sind in der Fach- und Gebrauchsinformation zum jeweiligen Impfstoff dargestellt. Diese wird dann aktualisiert, wenn in kontrollierten Studien oder bei der passiven Erfassung von Meldungen zu Impfkomplicationen nach dem IfSG neue seltene Nebenwirkungen mit ursächlichem Zusammenhang zur Impfung bekannt werden. Gemäß europäischen Vorgaben finden sich in der Fach- und Gebrauchsinformation von Impfstoffen folgende Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen:

- sehr häufig: größer beziehungsweise gleich 1/10

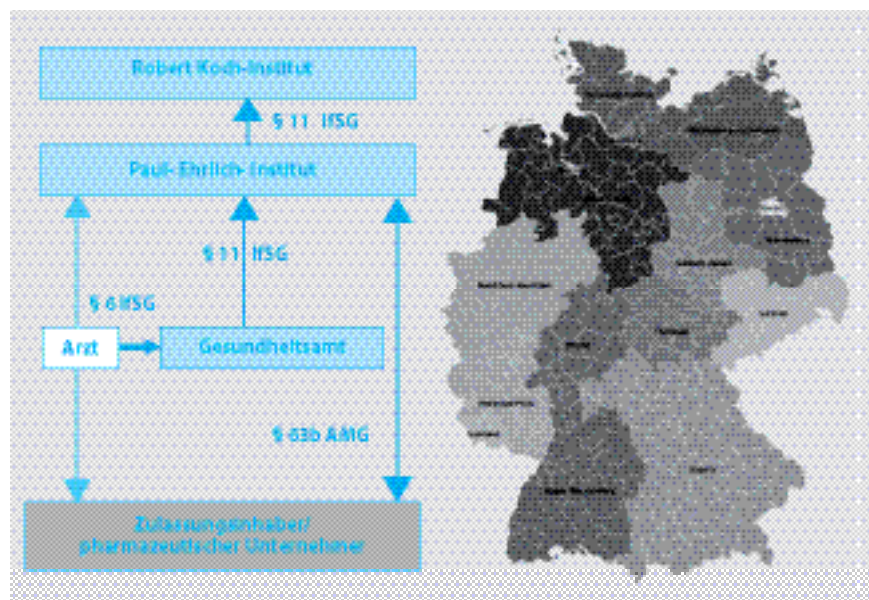


Abb. 1 ▲ Meldepflichtung in Deutschland bei Verdacht auf Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) und von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG)

- häufig: größer beziehungsweise gleich 1/100 bis kleiner 1/10
- gelegentlich: größer beziehungsweise gleich 1/1000 bis kleiner beziehungsweise gleich 1/100
- selten: größer beziehungsweise gleich 1/10.000 bis kleiner beziehungsweise gleich 1/1000
- sehr selten: kleiner beziehungsweise gleich 1/10.000.

Im Folgenden ist eine Auswahl an bekannten Nebenwirkungen nach Impfungen bezüglich der zu erwartenden Häufigkeit und dem typischen Erscheinungsbild näher beschrieben.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Rötung, Erwärmung, Schwellung, Schmerz

Häufig bis sehr häufig werden nach Impfungen lokale Reaktionen wie Rötung, Erwärmung, Schwellung und Schmerz/Druckempfindlichkeit beschrieben. Sie treten in der Regel sechs bis 48 Stunden nach Impfung auf und sind als typische Entzündungszeichen Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Antigen. Meistens verlaufen diese Lokalreaktionen mild und verschwinden von selbst. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Therapie, zum Beispiel Kühlung, notwendig. Das Ausbleiben einer Lokalreaktion nach einer Impfung deutet andererseits aber nicht darauf hin, dass keine ausreichende Immunantwort erfolgte.

Es ist bekannt, dass vor allem die Injektionstechnik und auch die Nadellänge einen starken Einfluss auf die Häufigkeit und das Ausmaß von Lokalreaktionen haben: In einer Studie mit vier Monate alten Säuglingen wurde eine deutlich geringere Häufigkeit (1/3) von Schwellungsreaktionen nach Routineimpfungen bei Verwendung einer längeren Nadel (23 gauge, 25 mm) im Vergleich zur kürzeren Nadel (25 gauge, 16 mm) gefunden [1]. Die Autoren schlussfolgerten, dass einer von fünf Säuglingen allein durch Verwendung einer längeren Injektionsnadel vor jeglicher Lokalreaktion geschützt werden könnte. Eine neue systematische Übersichtsarbeit über Studien zu Injektionstechniken und Reaktogenität bei Impfungen lässt den Schluss zu, dass bei intramuskulärer Applikation

die Verwendung längerer Nadeln sowie ein Injektionswinkel von 90° mit der geringsten Reaktogenität assoziiert sind [2].

Verhärtungen (Knötchen, Zyste, Granulom)

Als Folge zu oberflächlicher (das heißt subkutaner statt intramuskulärer) Applikation von Adsorbatimpfstoffen, die Aluminiumhydroxid oder -phosphat als Adsorbens (Träger) enthalten, können sogenannte Granulome entstehen, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens zu werten sind. Sie können gelegentlich auch dann auftreten, wenn ein kleiner Teil des Adsorbatimpfstoffes äußerlich an der Kanüle haftet und damit in obere Hautschichten gelangt. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die gegebenenfalls chirurgisch entfernt werden müssen. Die Häufigkeit des Auftretens von Granulomen ist vor allem von der individuellen Impftechnik abhängig, wird aber als sehr selten bezeichnet. Die Entstehung lässt sich weitgehend durch eine tiefe intramuskuläre Applikation von Adsorbatimpfstoffen vermeiden.

Abszess

Man unterscheidet bei Abszessen an der Injektionsstelle die sogenannten eitrigen Abszesse, die eine infektiöse Ursache haben, und die sterilen Abszesse, die nicht auf eine Infektion zurückzuführen sind. Eitrigen Abszessen nach Impfung liegt meistens unsteriles Arbeiten/unkorrekte Handhabung des Impfstoffs zugrunde; daher können auch hier keine allgemeingültigen Häufigkeitsangaben gemacht werden. Beim heutigen Stand der Impfstoffproduktion ist eine primäre bakterielle Verunreinigung des Impfstoffs als Ursache nahezu ausgeschlossen. Typische Zeichen sind eine hochrote, heiße, sehr schmerzhaft Injektionsstelle, die häufig von Fieber und Lymphknotenschwellungen begleitet ist.

Sterile Abszesse können als Folge einer Fremdkörperreaktion auf Impfstoffe aus Granulomen (siehe oben unter „Verhärtungen“) entstehen. Sie gehen im Gegensatz zu eitrigen Abszessen typischerweise nicht mit Fieber einher.

Ausgeprägte Schwellungen

Gelegentlich bis häufig werden stärker ausgeprägte Schwellungen (>50 mm

Durchmesser) bis hin zur Schwellung der gesamten Extremität beobachtet. Der Mechanismus der Entstehung solcher extremen Schwellungen ist unbekannt. Sie dauern ein bis vier Tage an, sind nur wenig schmerzhaft und verschwinden ohne bleibende Folgen. Solche Reaktionen sind in allen Altersgruppen und nach einer Vielzahl von Impfstoffen beschrieben. Alle Versuche, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser extremen Schwellungen mit zum Beispiel einer bestimmten Impfkompone, deren Konzentration, dem Aluminiumgehalt des Impfstoffs oder auch dem Antikörpertiter des Impflings vor einer Auffrischungsimpfung zu erklären, sind bisher nicht überzeugend. Eine weitere Hypothese ist, dass hierbei, wie bei allen Lokalreaktionen, die Injektionsart und -technik eine Rolle spielen.

Allergische Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Falle einer bestehenden Allergie gegen Impfstoffbestandteile treten gelegentlich lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Sie ähneln der normalen oder verstärkten Lokalreaktion mit ebenso harmlosem Verlauf und werden daher auch oft als solche gedeutet. Da bestehende Allergien auf Impfstoffbestandteile häufig Kontaktallergien sind, die sich nur bei Kontakt des Allergens mit den oberen Hautschichten bemerkbar machen, treten sie nach (intramuskulärer) Impfung wesentlich seltener auf, als man (bei bestehender Allergie) vermuten würde.

Systemische Reaktionen

Allergische Reaktionen

Akute allergische Reaktionen. Akute allergische Reaktionen sind die sogenannten anaphylaktischen Reaktionen (Typ-I-Allergie), die das Vorhandensein spezifischer IgE-Antikörper gegen einen Impfstoffbestandteil durch vorangegangene Sensibilisierung beim Impfling voraussetzen: Die nach dem Erstkontakt gebildeten IgE-Antikörper besetzen die Oberfläche von Mastzellen, die in zahlreichen Geweben und im Blut vorkommen. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen kommt es dann zur Bindung und Kreuzvernetzung

Bundesgesundheitsbl 2009 · 52:1053–1064 DOI 10.1007/s00103-009-0961-y
© Springer-Verlag 2009

K. Weißer · I. Barth · B. Keller-Stanislawski
Sicherheit von Impfstoffen

Zusammenfassung

Schutzimpfungen sind eine der effektivsten Maßnahmen zur primären Prävention von Infektionskrankheiten. Fortschritte bei der Entwicklung, Herstellung und Kontrolle tragen zur zunehmenden Sicherheit und Verträglichkeit von Impfstoffen bei. Aber auch moderne Impfstoffe sind nicht vollständig frei von Nebenwirkungen. Solche Nebenwirkungen beziehungsweise Impfkomplicationen müssen kontinuierlich erkannt, verstanden, bewertet und, soweit möglich, verhütet beziehungsweise in ihrer Häufigkeit und Schwere reduziert werden. Mit diesen Aktivitäten beschäftigt sich die Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) sowohl vor, während als auch nach der Zulassung der Arzneimittel, um deren fortwährende Sicherheit zu gewährleisten. Die klinische Prüfung von Impf-

stoffen ist eine Voraussetzung für ihre Zulassung. Trotz intensiver Forschung ist zum Zeitpunkt der Zulassung eines Impfstoffes die klinische Erfahrung jedoch begrenzt. Zumeist liegen Daten über wenige Tausend bis Zehntausend Impfinge vor. In der Regel können damit unerwünschte Ereignisse im Bereich von bis zu 1/1000, maximal von 1/10.000 bis 1/20.000 detektiert werden. Seltener Nebenwirkungen und Langzeiteffekte werden daher zumeist erst nach der Zulassung erkannt. Ein passives Surveillance-System zum frühzeitigen Erkennen von Risiksignalen nach der Zulassung ist das sogenannte Spontanerfassungssystem. Hier werden spontane Verdachtsmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet, dort registriert, bewertet und – falls erforderlich – Maßnahmen zur Risiko-

abwehr und Risikovorsorge eingeleitet. Aus dem Spontanerfassungssystem können jedoch keine Nebenwirkungshäufigkeiten sondern lediglich Signale ermittelt beziehungsweise detektiert werden. Auch ist es schwer, eine Kausalität zu belegen. Um Kausalität und Häufigkeiten von Impfkomplicationen zu ermitteln, sind andere Instrumente (zum Beispiel klinische Studien, epidemiologische Untersuchungen) erforderlich. Im vorliegenden Beitrag wird der wissenschaftliche Kenntnisstand zur Kausalität und Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen und hypothetischer Risiken zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Impfkomplication · Nebenwirkung · Infektionsschutzgesetz · Impfung · Impfsicherheit

Vaccine safety

Abstract

Vaccinations rank among the most effective preventive measures for protection against infectious diseases. Advances in development, production, and control of vaccines facilitate the increasing standards of vaccine safety and tolerance. Comprehensive pre-clinical and clinical tests as well as modern manufacturing and testing methods ensure that vaccines marketed nowadays are safe. As a rule, clinical trials performed before granting the marketing authorisation identify the most frequent adverse events and these results are used to evaluate the safety of the product. Such trials can identify relatively rare adverse events, which occur with a frequency of 1:1,000 to 1:10,000 of all vaccinated individuals. These adverse events will then be included in the summary of product characteristics (SPC) for the vaccine. Even after comprehensive clinical trials of vaccines, it

is possible that very rare adverse events may be observed for the first time during general use of a vaccine. In recent years concern over real and alleged risks of vaccines relative to their benefit has grown in many countries including Germany. One reason for this is the fact that most infections that were previously feared have now faded from memory. This situation can be ascribed in part to the success of vaccination. In recent years an increased awareness of substantiated and assumed risks following immunization has been reported in Germany as well as many other countries. In part this may be due to the absence of infectious disease-related mortality and morbidity and to the fact that the severity of vaccine-preventable diseases is no longer observable. Consequently, rare and hypothetical adverse events attain undue public attention. As vaccination willing-

ness diminishes, a resulting lower vaccination rate renders the population susceptible to the natural wild type infection with concomitant increases in mortality and morbidity of vaccine-preventable diseases. Thus, very rare or even unproven adverse events have attracted public attention. Declining vaccination rates resulting from these fears may result in a renewed increase of vaccine-preventable diseases. Adverse events following immunization (AEFI) need to be recognized and adequately assessed. This review presents the scientific knowledge concerning causality and frequency of several AEFI and hypothetical risks.

Keywords

Adverse drug reactions · Adverse events following immunisation · German Infection Protection Act · Vaccination · Vaccine safety

dieser zellständigen IgE-Antikörper, was die Ausschüttung von Botenstoffen (unter anderem Histamin) aus diesen Zellen auslöst. Diese können innerhalb von Sekunden (bis zirka 60 Minuten) nach Impfung zu den Symptomen Blutdruckabfall, Übelkeit, Darmkrämpfe, Lidschwellungen, Spasmen der Atemwege bis hin zum anaphylaktischen Schock führen.

Eine echte anaphylaktische Reaktion nach einer Impfung ist nicht auszuschließen, stellt aber ein sehr seltenes Ereignis dar (ein bis zehn Fälle auf 1 Millionen Impfungen) [3].

Davon abzugrenzen sind ähnliche anaphylaktoide Reaktionen, die nicht auf einer echten Allergie beruhen. Diese sind möglicherweise auf eine direkte Ausschüttung entsprechender Botenstoffe ohne Vorhandensein von IgE-Antikörpern zurückzuführen. Auch eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß (intravasale Gabe) kommt als Ursache in Betracht. Anaphylaktoide Reaktionen nach Impfungen sind sehr selten. Sie können – im Gegensatz zu den echten IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen – auch bei einer Erstimpfung (ohne vorhergehenden Kontakt mit dem Allergen) auftreten.

Sowohl von den anaphylaktischen als auch den anaphylaktoiden Reaktionen abzugrenzen sind funktionelle Kreislaufstörungen als Reaktion auf die Injektion (sogenannte vasovagale Reaktionen). Es ist anzunehmen, dass die Häufigkeit solcher Reaktionen der von Kollapszuständen nach anderen Injektionen entspricht.

Subakute allergische Reaktionen. Subakute allergische Reaktionen, die erst nach einigen Stunden bis zirka zwei Tage nach Impfung auftreten, sind solche, die von nachfolgenden Abwehrreaktionen des Organismus ausgelöst werden, wie sie auch nach Infektionen auftreten. Dazu gehören vor allem allergische Reaktionen der Haut (Rötung, Ausschlag, Nesselsucht). Sie sind sehr selten.

Verzögerte allergische Reaktionen. Verzögerte allergische Reaktionen treten typischerweise erst nach einigen Tagen (bis Wochen) nach Antigenverabreichung auf und beruhen unter anderem auf der Bildung von Immunkomplexen (Antigen-Antikörper-Komplexe). Diese können sich an

Zellen/Gewebe ablagern und zu entzündlichen Reaktionen zum Beispiel an den Gelenken (Arthritis), an Blutgefäßen (Vaskulitis) oder in einem Organ (zum Beispiel Nierenentzündung) führen. Arthritiden treten nachweislich nach Rötelnimpfung auf. Sie entsprechen der Arthritis nach Rötelerkrankung. Nach der Impfung von Kindern tritt diese Reaktion sehr selten auf, nach Impfung erwachsener Frauen jedoch sehr häufig (13–15%). Ebenfalls bekannt sind Arthritiden nach Hepatitis-B-Impfungen, deren Häufigkeit wird hier als gelegentlich (<1%) angegeben.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Die Diagnose idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) wird im Allgemeinen als Ausschlussdiagnose gestellt, da die Ätiologie unbekannt ist. Als mögliche Ursachen sekundärer ITPs kommen sowohl nicht-immunologische als immunologische Mechanismen infrage [4]. Eine ITP kann Folge eines autoimmunologischen Prozesses sein mit einer Antikörper- und möglicherweise auch T-Zell-vermittelten Thrombozytopenie. Auch wenn in vielen Fällen eine Kausalität nicht direkt nachweisbar ist, wurde eine ITP insbesondere nach respiratorischen und gastrointestinalen Infektionen beobachtet. Es wird die Induktion einer Antikörperbildung infolge kreuzreaktiver mikrobieller, meist viraler Antigene durch molekulare Ähnlichkeit (molecular mimicry) postuliert. Daher wird zunehmend statt des Begriffes „ITP“ der Begriff „Immunthrombozytopenie“ verwendet [5]. Eine ITP ist als sehr seltene Nebenwirkung nach Masern-Mumps-Röteln- (MMR-)Impfung bekannt. In einer epidemiologischen Studie in England wurde das absolute Risiko einer ITP innerhalb von sechs Wochen nach einer MMR-Impfung bei Kindern im zweiten Lebensjahr mit einem Fall auf 22.300 Impfdosen errechnet, wobei zwei von drei Fällen allein dem Risikofaktor Impfung zuzuschreiben sind (sogenanntes attributables Risiko) [6].

Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine 2008 publizierte Studie aus den USA, in der 259 Fälle einer ITP (Thrombozytenzahl $\leq 50.000 \mu\text{l}$) von 1.036.689 MMR-geimpften Kindern im Alter von eins bis 18 Jahren untersucht wurden. Die Er-

krankung verlief milde und heilte innerhalb weniger Tage aus. Hier waren drei von vier Fällen einer ITP im zweiten Lebensjahr mit der MMR-Impfung assoziiert, was einem ähnlichen attributablen Risiko von einem zusätzlichen Fall auf 40.000 Dosen entsprach [7]. Kinder mit ITP im zweiten Lebensjahr, die nachverfolgt werden konnten (n=31), erlitten bei der zweiten Impfung kein Rezidiv. Dass auch die zweite MMR-Impfung kein erhöhtes ITP-Risiko birgt, bestätigt auch eine neue Studie, die gezielt das Risiko nach der zweiten MMR-Dosis untersuchte [8].

Dies steht im Einklang mit der Beobachtung skandinavischer Autoren: Rajantie et al. [9] geben die Häufigkeit einer ITP nach MMR-Impfung mit 1:22.300 bis 1:33.800 im Vergleich zur ITP-Inzidenz bei Röteln von 1:3000 an. Für Masern ist von einer noch höheren Inzidenz auszugehen. Somit dürfte die MMR-Impfung das Risiko einer Immunthrombozytopenie – verglichen mit der natürlichen Infektion – auf weniger als 10% senken.

Hautreaktionen

Es sind verschiedene Hauterscheinungen als Reaktion auf eine Impfung möglich. Sie haben unterschiedliche Ursachen:

Es können vorübergehende Hautausschläge (Exantheme) auftreten, die ähnlich auch nach banalen Infekten vorkommen. Oder es handelt sich um ein Symptom der „Impfkrankheit“ nach Impfung mit Lebendimpfstoffen, wie zum Beispiel nach einer Masern- oder Windpocken-Impfung.

Die Urtikaria nach Impfung gehört zu den subakuten allergischen Hautreaktionen. Sie ist durch juckende Quaddeln an einzelnen Körperteilen oder am ganzen Körper gekennzeichnet, die für wenige Stunden bis maximal sechs Wochen anhalten.

Eine Purpura ist durch vielzählige ausschlagartige Haut- und Schleimhautblutungen gekennzeichnet, die punktförmig (Petechien) oder auch flächenhaft (Ekchymosen) sein können und im Gegensatz zu einer entzündlichen Hautrötung (Erythem) unter Spateldruck nicht verblasen. Sie ist meistens ebenfalls Ausdruck einer allergischen Reaktion, der aber eine entzündliche Gefäßreaktion zugrunde liegt. Ein typisches Bild ist die Schönlein-

Henoch-Purpura, die sehr selten auch nach Impfungen (Zeitabstand zirka vier bis zehn Tage) beobachtet wird. Petechien können auch als Folge einer allergisch bedingten Gerinnungsstörung (Thrombozytopenie) auftreten.

Hypotone hyporesponsive Episoden

Hypotone hyporesponsive Episoden (HHE) sind kollapsähnliche Reaktionen bei Säuglingen und Kleinkindern, die durch plötzliches Auftreten einer erniedrigten Muskelspannung (hypoton), reduzierte Ansprechbarkeit/Reaktion (hyporesponsiv) und bläuliche Hautfärbung oder Blässe charakterisiert sind. Die mittlere Zeit zwischen Impfung und Auftreten der Symptomatik liegt bei drei bis vier Stunden (Minimum: wenige Minuten nach Impfung, Maximum: 48 Stunden). Ihre Dauer umfasst zirka sechs bis 30 Minuten, Einzelberichte sprechen auch von bis zu einigen Tagen. HHE ist eine selbstlimitierende Nebenwirkung, Langzeitschäden wurden bisher nicht festgestellt.

HHE sind nach Verabreichung einer Vielzahl von Kinderimpfstoffen (zum Beispiel gegen Diphtherie, Tetanus, Haemophilus influenzae Typ b und Hepatitis B) beschrieben worden, am häufigsten nach Pertussisimpfung. Nach Gabe der heute üblichen azellulären Pertussisimpfstoffe ist die HHE-Häufigkeit offenbar geringer als nach Verabreichung der früheren Ganzkeim-Pertussisimpfstoffe. HHE wurden vor allem im Rahmen der Grundimmunisierung, insbesondere nach der ersten Impfung, beobachtet [10]. Störungen im Zuckerhaushalt des geimpften Kindes, wie zunächst vermutet, oder ein erniedrigter Blutdruck sind offenbar nicht die Ursache eines HHE. Letztendlich ist die Ursache bislang unbekannt.

Das Auftreten von HHE nach Impfungen ist ein sehr seltenes bis seltenes Ereignis. Die ermittelten Häufigkeiten schwanken je nach Studie erheblich (1/1400 bis 1/100.000).

Schrilles Schreien

Nach Gabe von Kinderimpfstoffen ist mit Unruhe und ungewöhnlichem, schrillum und/oder lang anhaltendem Schreien zu rechnen. In klinischen Studien wurden sehr unterschiedliche Häufigkeiten für

lang anhaltendes, ungewöhnliches oder schrilles Schreien festgestellt. Insgesamt scheint ungewöhnliches Schreien durchaus im niedrigen Prozentbereich vorzukommen. Die Zeit zwischen Impfung und Reaktion liegt zwischen zwei und acht Stunden, ihre Dauer zwischen 30 Minuten und (in Einzelfällen) 21 Stunden. Die Ursache des schrillen Schreiens ist ungeklärt. Bei lang anhaltendem Schreien ist eine neurologische Abklärung anzuraten.

Fieber und Fieberkrämpfe

Häufig bis sehr häufig beobachtet werden leichte Fieberreaktionen nach Impfungen (<39,5°C). Bei Totimpfstoffen sind diese Reaktionen in der Regel ein bis zwei Tage nach Impfung zu erwarten, während sie nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen aufgrund der erforderlichen Vermehrung der Impfviren typischerweise erst später (sieben bis 14 Tage nach Impfung) auftreten. Das Fieber hält in der Regel nur ein bis zwei Tage an.

Hohes Fieber ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) kommt gelegentlich nach einer Impfung mit den modernen Kombinationsimpfstoffen zur Grundimmunisierung bei Säuglingen und Kleinkindern vor. Hier sollten die Eltern über die rechtzeitige Gabe von Antipyretika aufgeklärt werden.

Auch Fieberkrämpfe treten gelegentlich infolge der Fieberreaktion nach Impfungen bei Säuglingen und Kleinkindern auf. In einer dänischen epidemiologischen Studie wurde eine Häufigkeit für Fieberkrämpfe nach MMR-Impfung mit 1,6 Fällen auf 1000 Impfungen ermittelt [11]. Bei Kindern mit bekannter Vorgeschichte von Fieberkrämpfen lag sie deutlich höher (zirka 20 Fälle auf 1000 Impfungen). Das Risiko beschränkte sich auf den Zeitraum von zwei Wochen nach der Impfung, in dem auch die Fieberreaktion stattfindet.

Nach Anwendung des Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Kombinationsimpfstoffes ProQuad wurden Fieberkrämpfe berichtet. Die Analyse einer Postmarketing-Beobachtung zur Sicherheit des Impfstoffes bei Kindern (n=31.298, 99% davon im zweiten Lebensjahr) nach der ersten Dosis ergab, dass nach seiner Gabe häufiger Fieberkrämpfe zwischen Tag 5 und 12 nach Impfung auftraten (n=22; 0,7 pro 1000 Kinder) als

bei Kindern einer historischen, in Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe, die vor Einführung von ProQuad gleichzeitig mit dem vom selben pharmazeutischen Unternehmer hergestellten MMR-Impfstoff und dem Varizellen-Lebendimpfstoff (n=31.298) geimpft worden waren (n=10; 0,3 pro 1000 Kinder). 30 Tage nach Gabe von ProQuad war die Häufigkeit von Fieberkrämpfen (n=44; 1,4 pro 1000 Kinder) jedoch ähnlich wie in der Kontrollgruppe (n=40; 1,3 pro 1000 Kinder) (siehe Fachinformation zu ProQuad, Stand 4.5.2009).

Bleibende Schäden durch Fieberkrämpfe sind nicht belegt. Die dänische Studie [11] zeigte außerdem, dass auch das Risiko, später ein Krampfleiden (Epilepsie) zu entwickeln, in der Gruppe der Kinder mit einem Fieberkrampf nach MMR-Impfung nicht erhöht war.

Das generelle Wiederholungsrisiko für Fieberkrämpfe wird mit etwa 30% angegeben. Für eine antipyretische Prophylaxe wurde bisher keine sichere Wirksamkeit beschrieben. Im Falle wiederholter Fieberkrämpfe kann eine intermittierende Diazepamprophylaxe in einer Dosis von 0,33 mg/kg/Tag erwogen werden [12]. Diese sollte nur nach kinderärztlicher Rücksprache erfolgen.

Krampfanfall

Nach Impfungen werden gelegentlich Krampfanfälle beobachtet. Dabei ist zu bedenken, dass die meisten Impfungen im Alter zwischen null und fünf Jahren und somit in einer Zeit mit der höchsten spontanen Anfälligkeit für Krämpfe verabreicht werden: Krampfanfälle ereignen sich unabhängig von Impfungen bei etwa 4% aller Kinder unter sechs Jahren. Dabei treten 20% der spontanen Krämpfe im ersten und nahezu 50% im zweiten Lebensjahr auf. Die Wahrscheinlichkeit für das zufällige gemeinsame Auftreten (Koinzidenz) eines Krampfanfalls mit einer Schutzimpfung ist daher in den ersten beiden Lebensjahren besonders hoch.

Krampfanfälle bedürfen immer der weiteren Abklärung. Sie können erste Zeichen für das Entstehen eines Krampfleidens (Epilepsie) oder für andere infektiologische (zum Beispiel Enzephalitis), neurologische oder metabolische Erkrankungen sein.

Eine neuere Untersuchung [13] zeigt, dass elf von 14 Patienten mit angeblicher „Impfenzephalopathie“ (mit dem ersten Auftreten eines Krampfanfalls 72 Stunden nach einer Impfung) Mutationen im Gen für den neuronalen Natriumkanal aufwiesen, die als Auslöser für eine bestimmte Form kindlicher Epilepsieerkrankungen gelten. Folglich sind die Krampfanfälle nicht der Impfung anzulasten, sondern auf eine genetische Disposition zurückzuführen.

Enzephalitis/Meningitis

Akute Entzündungen von Gehirn- und Rückenmarksgewebe (Enzephalitis, Enzephalomyelitis) sowie der Hirnhäute (Meningitis) sind Komplikationen infektiöser Erkrankungen des Gesamtorganismus, bei denen es zu einem Befall dieser Gewebe kommt. Die Ursachen von Meningitiden sind in erster Linie bakterielle Infektionen, während bei den Enzephalitiden Viren als Erreger im Vordergrund stehen. Gerade gegen solche Erreger (Masernvirus, Mumpsvirus, Haemophilus-influenza-Bakterien, Meningokokken) sind Impfstoffe entwickelt worden, um die Häufigkeit dieser Komplikationen zu senken.

Kommt es nach einer Impfung zu einer Enzephalitis oder Meningitis, so ist eine infektiöse Ursache sehr viel wahrscheinlicher als eine Impfkomplication. Daher ist eine diesbezügliche differenzialdiagnostische Untersuchung notwendig. Eine Enzephalitis oder Meningitis als echte Impfkomplication kann in Einzelfällen auftreten, das Risiko ist jedoch erheblich geringer als nach einer entsprechenden Infektion. Das Risiko für eine Enzephalitis nach Masernerkrankung liegt bei 1/1000 bis 1/2000. Das Auftreten einer Enzephalitis nach Masernimpfung wird dagegen auf <1/1 Million geschätzt. Bisher ist uns kein Fall bekannt, bei dem das Impfvirus als Verursacher der Enzephalitis bei einer immunkompetenten Person isoliert worden wäre.

Die Häufigkeit für eine Meningitis nach Mumpserkrankung liegt bei 1/10. Nach Gabe der heutigen Impfstoffe (Stamm *Jeryl Lynn*) werden bei der Spontanerfassung lediglich Einzelbeobachtungen verzeichnet. Es sind bislang aber keine virologisch gesicherten Fälle bekannt, bei denen das Impfvirus als Ursache der aseptischen Meningitis nachgewiesen wurde.

Wegen der in der Vergangenheit beobachteten aseptischen Meningitiden im Zusammenhang mit dem Impfstamm *Urabe* sind entsprechende Impfstoffe nicht mehr auf dem Markt. Für das Auftreten einer aseptischen Meningitis nach Impfung mit dem Stamm *Urabe* wurde in der Vergangenheit eine Häufigkeit von 1/3800 bis 1/12.000 angegeben.

Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit Folge einer aufsteigenden Lähmung. Charakteristische Symptome sind nach anfänglichen Taubheitsgefühlen und Muskelschmerzen aufsteigende, überwiegend symmetrische motorische Ausfälle sowie das Nachlassen der Sehnenreflexe. Üblicherweise sind die Muskeln symmetrisch geschwächt oder gelähmt. Problematisch sind Lähmungen von Atem- und Schluckmuskulatur. Das Ausmaß der Lähmungserscheinungen ist sehr variabel, das heißt, das Spektrum reicht von kaum merkbaren Bewegungseinschränkungen bis hin zu schweren Lähmungen großer Teile des Körpers. In bis zu 25% der Fälle kommt es zu einer Atemlähmung, und die Patienten müssen künstlich beatmet werden (Letalität 3–5%). Meist bildet sich die Symptomatik in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens zurück. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zur Restitution mit normaler motorischer Funktionsfähigkeit (zirka 85%); ausgeprägte bleibende Schädigungen sind die Ausnahme.

Die genaue Ursache des GBS ist unbekannt. Die Erkrankung wird höchstwahrscheinlich durch einen immunpathologischen Mechanismus hervorgerufen. Man nimmt an, dass zwischen den Antigenen, die im Rahmen viraler beziehungsweise bakterieller Infektionen in den Körper gelangen, und solchen Strukturen, die beim GBS angegriffen werden, eine Ähnlichkeit besteht. Bei zwei Drittel der Patienten mit GBS lässt sich eine vorausgegangene virale oder bakterielle Infektion nachweisen. Üblicherweise handelt es sich um Infektionen des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes. Häufig nachgewiesene Erreger sind *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus oder das Varizella-Zoster-Virus.

Als plausibler Zeitabstand für einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen einer Impfung und dem Auftreten eines GBS wird das Intervall zwischen einer Woche p.v. bis maximal 8 Wochen p.v. angesehen (siehe bei [14]). Das Auftreten eines GBS im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung kann ihr aber nicht ohne Ausschluss anderer Ursachen angelastet werden. In der Literatur werden Impfungen immer wieder als Auslöser eines GBS beschrieben (zum Beispiel Tetanusimpfung, Tollwutimpfung, Hepatitis-B-Impfung). Es handelt sich in der Regel um Einzelfallberichte, deren Ursächlichkeit schwer zu belegen ist. Das GBS wird insbesondere auch im Zusammenhang mit Grippeimpfungen diskutiert. 1976 kam es nach der Grippeimpfung gegen Schweineinfluenza zu einer signifikant höheren GBS-Häufigkeit mit einem attributablen Risiko von 4,9 bis 11,7 zusätzlichen Fällen auf einer Millionen Geimpfter innerhalb von sechs Wochen nach Impfung. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz ist bisher nicht bekannt [15].

Bei den nachfolgenden, moderneren Grippeimpfstoffen, für deren Herstellung andere Influenzaviren eingesetzt wurden, ist die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang bis heute nicht ganz klar. So wurde – außer in der Saison 1992 bis 1993 und 1993 bis 1994 – kein erhöhtes Risiko festgestellt [16, 17, 18]. Kürzlich haben kanadische Autoren Daten aus der Provinz Ontario analysiert. Sie konnten einen kleinen, aber signifikanten Anstieg des Risikos für ein GBS, das zur Krankenhausaufnahme führte, zeigen [14]. Demgegenüber haben Ergebnisse einer Self-controlled-case-series-Studie im Vereinigten Königreich in den Jahren 1995 bis 2000 kein erhöhtes Risiko für ein GBS nach Influenzaimpfung ergeben [19].

Sofern Grippeimpfungen überhaupt ursächlich für die Auslösung eines GBS sind, wird das Risiko als sehr gering angesehen, man rechnet mit zirka einem zusätzlichen GBS-Fall pro einer Millionen geimpfter Erwachsener.

Impfungen bei Allergikern

Prinzipiell sind allergische Reaktionen bei Impfungen nicht auszuschließen. Nicht nur das Impfantigen selbst, sondern auch

Tab. 1 Liste der Impfstoffe, die Hühnereiweiß enthalten und Empfehlungen für Hühnereiweiß-Allergiker

	Hühnereiweißgehalt	Empfehlung für Hühnereiweiß-Allergiker
Impfstoffe aus Anzucht auf Hühnerembryonen		
Gelbfieber (Stamaril®)	++++	Impfung kontraindiziert
Influenza (alle zugelassenen Influenza-Impfstoffe außer Optaflu®)	++	Impfung kontraindiziert
Impfstoffe aus Anzucht auf Hühnerfibroblasten		
Masern, Mumps (alle zugelassenen Masern- und MM(R)-Impfstoffe)	+	Grundsätzlich nicht kontraindiziert, <i>aber</i> : Kinder mit klinisch sehr schwerer Hühnereiweißallergie gegebenenfalls im Krankenhaus impfen
FSME (alle zugelassenen FSME-Impfstoffe)	+	Grundsätzlich nicht kontraindiziert, <i>aber</i> : Personen mit klinisch sehr schwerer Hühnereiweißallergie gegebenenfalls im Krankenhaus impfen
Tollwut (nur: Rabipur®)	+	Präexpositionell kann als Alternative der Einsatz von Tollwutimpfstoff-HDC inaktiviert® erwogen werden

®Optaflu® ist ein hühnereiweißfreier Impfstoff.

andere Bestandteile eines Impfstoffes kommen für die Auslösung einer allergischen Reaktion infrage, darunter Stabilisatoren, Hilfsstoffe zur Herstellung und Inaktivierung et cetera. Immer wieder wird angefragt, was bei Impfungen von Allergikern zu beachten ist. Daher wird im Folgenden das allergische Potenzial derjenigen Substanzen, die als Zusatzstoffe in Impfstoffen enthalten sein können, aufgeführt.

Hühnereiweiß

Reste der Kulturmedien werden in modernen Impfstoffen weitgehend entfernt, sodass sie als Allergen – mit Ausnahme von Hühnereiweiß – kaum infrage kommen. Personen, die bekanntermaßen nach Aufnahme von Hühnereiweiß durch Nahrung mit anaphylaktischen Symptomen (Blutdruckabfall, Übelkeit, Darmspasmen, Lidschwellungen, Spasmen der Atemwege bis hin zum sogenannten anaphylaktischen Schock) reagieren oder in einem Hauttest auf Eiproteine positiv reagieren, sollten nicht mit Impfstoffen, die Hühnereiweiß enthalten, geimpft werden (siehe entsprechende Fachinformationen). Internationale Studien belegen jedoch, dass auch Kinder mit anamnestic bekannter Hühnereiweißallergie gefahrlos gegen zum Beispiel Masern, Mumps und Röteln geimpft werden können [20, 21]. Eine Hühnereiweißallergie wird in internationalen und nationalen Leitlinien nicht mehr als Kontraindikation genannt. Personen mit klinisch sehr schwerer Hühnereiweißallergie (zum Beispiel Schockreaktionen/Atemnot nach Genuss geringster Mengen von Hühnereiweiß oder chronisches, therapiebedürftiges Asthma aufgrund einer Hühnereinweißallergie) soll-

ten unter besonderen Schutzmaßnahmen und anschließender Beobachtung (gegebenenfalls im Krankenhaus) geimpft werden (■ Tab. 1).

Antibiotika

Die heute bei der Impfstoffherstellung eingesetzten Antibiotika (Neomycin, Streptomycin, Polymyxin B, Kanamycin, Gentamicin, Chlortetracyclin, Framycetin) sind solche, die in Deutschland nicht bevorzugt klinisch verwendet werden. Als Bestandteil in Impfstoffen stellen sie daher ein eher niedriges allergisches Risiko dar, wenngleich gegen viele dieser Stoffe Typ-I-Allergien beschrieben sind (zum Beispiel [22, 23, 24]), sodass bei tatsächlichem Vorliegen einer solchen Sensibilisierung durchaus Vorsicht geboten ist. Gegebenenfalls ist auf einen Impfstoff ohne diesen Bestandteil auszuweichen oder unter klinischer Überwachung zu impfen.

Wichtig ist festzustellen, dass in Impfstoffen keine Penicillin- und Cephalosporin-Antibiotika enthalten sind, gegen die relativ häufig Typ-I-Allergien bestehen (auch jeweils in Kreuzreaktion). Entsprechende Allergiker können daher unbedenklich geimpft werden.

Neomycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum und gehört zu den häufigsten Kontaktallergenen. Die Sensibilisierung erfolgt vor allem durch die häufige Anwendung in Arzneimitteln zur Applikation auf der Haut. In diesem Anwendungsbereich treten auch häufig Kontaktdermatiden auf. Die Prävalenz für eine Sensibilisierung liegt in der Bevölkerung seit Jahren relativ konstant bei 2,5%. Besonders hoch ist die Rate bei (älteren) Patienten mit Ekzemen. Kreuzreaktionen mit strukturell

ähnlichen Antibiotika (Framycetin, Kanamycin, Streptomycin) kommen vor. Bis heute sind jedoch keine Fälle von lokalen oder generalisierten Reaktionen nach Impfungen beschrieben, die nachweislich auf einer vorausgegangenen Neomycin-Sensibilisierung beruhten [25]. Dies ist plausibel, wenn man sich die Neomycin-Mengen vergegenwärtigt, die in Impfstoffen vorkommen: MMR-Impfstoffe, Varizella- und IPV-Impfstoffe enthalten $\leq 30 \mu\text{g}$ Neomycin, das ist eine Menge, die für einen positiven Hauttest nicht ausreicht [25].

Eine Typ-IV-Allergie auf Neomycin oder strukturell ähnliche Antibiotika wird daher nicht als Kontraindikation für eine Impfung mit einem Neomycin-haltigen Impfstoff angesehen.

Formaldehyd

Formaldehyd wird bei der Herstellung einiger viraler und bakterieller Impfstoffe zur Inaktivierung der Ausgangsmaterialien (Bakterientoxine, Viren) eingesetzt. Personen mit spezifischen IgE-Antikörpern gegen Formaldehyd (beziehungsweise gegen Addukte aus Formaldehyd und körpereigenen Proteinen) sind in der Literatur beschrieben [26]. Klinische Reaktionen, wie Nesselsucht bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen, sind im Zusammenhang mit Dentalprodukten oder der Anwendung von Desinfektionslösungen beschrieben [27, 28, 29]. Insgesamt ist man jedoch der Ansicht, dass Formaldehyd kein klinisch relevanter Typ-I-Sensibilisator ist, sondern dass die meisten Reaktionen eher anaphylaktoider (pseudoallergischer) Natur sind. Eine IgE-vermittelte, akute allergische Reaktion auf eine Impfung bei nachgewiesener Formal-

dehyd-Typ-I-Allergie ist bisher nicht bekannt geworden.

Die weitaus größere Bedeutung hat Formaldehyd als Kontaktallergen. Durch den starken Rückgang seines Einsatzes im industriellen Bereich, bei der Flächen-desinfektion sowie in Kosmetika in den 1980er-Jahren hat die Formaldehyd-Kontaktallergie an Bedeutung verloren. In den 1970er-Jahren lagen die Sensibilisierungsraten noch bei über 20%. Die aktuelle Prävalenz für eine Sensibilisierung wird mit <2% angegeben [30].

Die Reaktivität bei vorliegender Sensibilisierung ist sehr gering. Hautreaktionen auf Impfstoffgaben, die auf einer vorausgegangenen Formaldehyd-Sensibilisierung beruhen, sind in der Literatur (außer ein Fall der Verstärkung eines schon bestehenden Ekzems) bisher nicht beschrieben [25].

Das Europäische Arzneibuch begrenzt den Restgehalt an Formaldehyd in Impfstoffen auf 0,2 g/l, das entspricht einer Konzentration von 0,02%. Bedenkt man, dass die meisten Impfstoffe noch deutlich unter dieser erlaubten Konzentration liegen und dass in einem Epikutantest auf Formaldehyd zur Allergietestung eine Konzentration von 1% eingesetzt wird [30], wird deutlich, dass die Menge in einem Impfstoff – selbst direkt auf/in die Haut appliziert – gar nicht ausreichen würde, um eine Hautreaktion auszulösen.

Polygelatine

Gelatine ist ein Typ-I-Allergen, das in vielen Nahrungsmitteln vorkommt. Sie hat früher als Bestandteil einiger azellulärer Pertussisimpfstoffe zu systemischen allergischen Reaktionen geführt, ein Drittel der Patienten wies IgE-Antikörper gegen Gelatine auf [31]. Heute ist Gelatine selbst nicht mehr Bestandteil in Impfstoffen.

In einigen Impfstoffen ist ein Gelatine-Abkömmling (Polygelatine, ein Polymer aus abgebauter Gelatine mit Harnstoffbrücken) als Stabilisator enthalten (darunter in einigen Tollwut-, MMR- und Varizellenimpfstoffen). Polygelatine kann ebenfalls Typ-I-Allergien verursachen. Von Infusionslösungen zur Anwendung bei Blutverlusten (die Polygelatine in großer Menge enthalten, Haemaccel), ist bekannt, dass Polygelatine auch eine direkte Histaminfreisetzung verursachen kann; bei weni-

gen Patienten (etwa 1%) kommt es dabei zu pseudoallergischen Reaktionen, die vor allem Hautreaktionen darstellten [32, 33].

Ein polygelatinehaltiger FSME-Impfstoff für Kinder ist 1998 aufgrund von anaphylaktischen Reaktionen nach seiner Verabreichung vom Markt genommen worden. Danach wurde der Impfstoff polygelatinefrei entwickelt. Er ist seit 2001 wieder auf dem Markt. Eine vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungsmeldungen zu diesem Impfstoff vor und nach Herausnahme des Stabilisators Polygelatine zeigt deutlich, dass die Melderate von anaphylaktischen Reaktionen pro Impfung danach wieder auf normale Hintergrundwerte bei Impfungen sank. Außerdem fanden sich bei zwölf von 14 nachuntersuchten Kindern mit allergischen Reaktionen auf den polygelatinehaltigen Impfstoff IgE-Antikörper gegen Gelatine.

Humanalbumin

Fälle einer generalisierten allergischen Reaktion oder sogar Schocksymptomatik sind im Zusammenhang mit Humanalbumin in Impfstoffen (als Stabilisator in einzelnen Tollwut-, FSME- und Röteln-Impfstoffen) bisher nicht bekannt geworden.

Die Verabreichung größerer Mengen an Humanalbumin in Form von Infusionen kann zu sogenannten Typ-III-Reaktionen (Reaktionen durch Immunkomplexe aus Antigen und Antikörpern) führen, die jedoch bei den kleinen Albuminmengen in Impfstoffen eher nicht zu erwarten sind.

Aluminium

Kontaktallergien gegen Aluminium sind selten, aber beschrieben. Die Reaktionen sensibilisierter Personen auf Impfstoffe, die ein aluminiumhaltiges Adjuvans enthalten, bestehen meistens in schmerzhaften und juckenden Knötchen an der Injektionsstelle. In wenigen Fällen ist auch eine lokale (auf den Injektionsbereich beschränkte) oder generalisierte (auf den ganzen Körper ausgebreitete) Dermatitis (Hautentzündung) beschrieben worden [34].

Thiomersal

Das lange Jahre in Impfstoffen eingesetzte Konservierungsmittel Thiomersal gehört zu den häufigsten Kontaktallergenen

(Prävalenz der Sensibilisierung zirka 1–5%), seine klinische Bedeutung ist jedoch sehr gering. Einzelfälle von generalisierten allergischen Hautreaktionen auf Thiomersal nach Impfungen sind in der Literatur beschrieben [35]. Eine Studie zeigte, dass Patienten mit positivem Hauttest auf Thiomersal nicht häufiger Impfreaktionen auf thiomersalhaltige Impfstoffe zeigen als solche mit negativem Hauttest [36]. Eine gezielte Untersuchung bei Patienten mit bekannter Kontaktallergie auf Thiomersal zeigte zudem, dass eine intramuskuläre Impfung mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff bei einem Großteil von ihnen gar keine allergischen Reaktionen hervorruft [37].

Heutige Impfstoffe sind überwiegend thiomersalfrei oder enthalten so geringe Mengen, dass dieses Problem nicht mehr bedeutsam ist.

2-Phenoxyethanol

Kontaktallergien auf dieses in einigen Impfstoffen eingesetzte Konservierungsmittel sind selten. Ein Fall eines generalisierten Kontaktekzems nach Applikation eines Diphtherie-Tetanus-Pertussis-(DTP-)Impfstoffs ist in der Literatur beschrieben. Es ließ sich auf einen positiven Hauttest auf 2-Phenoxyethanol zurückführen [25].

Hypothesen

Immer wieder gibt es in der Literatur oder in den Verdachtsmeldungen an das PEI Einzelfallberichte (Kasuistiken), in denen über Krankheiten/Krankheitserscheinungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung berichtet wurde, ohne dass jedoch bisher eine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang vorliegt. Es könnte sich daher bei ihnen um ein zufälliges Zusammentreffen von Impfung und impfunabhängigen Krankheiten/Krankheitserscheinungen handeln. Als Beispiele seien kasuistische Berichte über einen Fall von Neuritis nach Masernimpfung oder über einen Krampfanfall nach Influenzaimpfung genannt.

Darauf aufbauend, werden Hypothesen und unbewiesene Behauptungen vertreten und verbreitet, die einen Kausalzusammenhang zwischen einer bestimmten Impfung und einer bestimmten Krank-

heit postulieren. Solche Hypothesen sind im Rahmen der Spontanberichterfassung nicht zu überprüfen. Hierzu sind andere Methoden, zum Beispiel klinische Studien oder epidemiologische Untersuchungen, notwendig.

Beispiele für gut untersuchte und immer wieder im Fokus stehende Hypothesen werden im Folgenden aufgeführt. Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es jedoch für diese keine Hinweise auf einen Kausalzusammenhang.

Impfungen und Multiple Sklerose

In der Vergangenheit wurde immer wieder die Sorge geäußert, ob Impfstoffe das Entstehen von Autoimmunerkrankungen wie die Multiple Sklerose (MS) auslösen könnten. So wurde in mehreren epidemiologischen Studien der Zusammenhang zwischen Hepatitis-B-Impfungen und dem Auftreten einer MS untersucht [38, 39, 40, 41, 42]. Außer in einer Studie von Hernán et al. [43] fand sich in keiner anderen eine solche Assoziation. Hernán et al. werteten im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie Daten der britischen General Practice Research Datenbank (GPRD) aus. Sie errechneten ein erhöhtes Odds Ratio (OR) von 3,1 [95%-Konfidenzintervall (CI): 1,5–6,3] für MS nach einer Hepatitis-B-Impfung bei Erwachsenen. Einen pathophysiologischen Mechanismus haben die Autoren nicht aufzeigen können. Somit kann über die Kausalität keine Aussage gemacht werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich kritisch über die Studie geäußert und auch auf verschiedene methodische Probleme hingewiesen. So wird die zu kleine Fallzahl in der Studie (n=11 Erwachsene mit MS nach Impfung) und die damit verbundene Ergebnisvariation bei nur geringfügigen Änderungen in den erhobenen Daten als Schwachpunkt aufgeführt. Auch werden die Kriterien für die Fallselektion nicht ausreichend dargestellt. Als weiterer Kritikpunkt wird angeführt, dass die Definition der Kontrollgruppe nicht alle Faktoren einbezieht, die zu einer Impfindikation führen könnten. Es ist bekannt, dass während der Studienbeobachtungszeit nur bestimmte Risikogruppen in der britischen Bevölkerung gegen Hepatitis B geimpft wurden (medizinisches Personal, Dialysepatienten, Leberkranke, Auslandsreisende, Prostituierte). Damit be-

steht die Möglichkeit, dass das Ergebnis nicht repräsentativ ist, weil möglicherweise wichtige Risikofaktoren bei der Auswahl der Kontrollen nicht berücksichtigt wurden. Auch konnte kein signifikantes Risiko mehr gefunden werden, wenn die Auswertung auf dem Zeitintervall zwischen Impfung und Diagnosestellung beruht.

Von Interesse ist, dass eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zur Frage des Zusammenhangs zwischen einer Tetanusimpfung und der Entstehung einer MS sogar auf einen möglichen schützenden Effekt der Impfung hinweist [44]. Im Rahmen der Metaanalyse wurden neun Fall-Kontroll-Studien aus verschiedenen Ländern, die das Risiko für eine MS nach Tetanusimpfung untersucht hatten, für den Zeitraum von 1968 bis 2004 ausgewertet. Aus diesen Studien, die insgesamt 963 Fälle und 3126 Kontrollen enthalten, errechnet sich ein mittleres Odds Ratio von 0,67 (95%-CI: 0,55–0,81). Das Ergebnis der Metaanalyse spricht für ein signifikant (um ein Drittel) reduziertes Risiko, an MS zu erkranken, wenn eine Tetanusimpfung vorausgegangen ist. Von Bedeutung ist, dass die Ergebnisse der neun Studien konsistent in die gleiche Richtung weisen. Die Studie mit dem größten Gewicht in dieser Auswertung ist eine Fall-Kontroll-Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sie allein umfasst 440 Fälle (332 mit MS, 108 mit Optikusneuritis) und 950 Kontrollen [40]. Für die Tetanusimpfung wurde hier ein OR von 0,6 (CI: 0,4–0,8) ermittelt.

Die Autoren formulierten zwar eine durchaus interessante Hypothese, die diesen „Schutzeffekt“ erklären könnte, eine eindeutige Antwort auf die Frage, wie der Mechanismus dieser „Schutzwirkung“ der Tetanusimpfung sein könnte, gibt es jedoch nicht. Auch wenn der „schützende“ Effekt der Tetanusimpfung schon wegen des Fehlens eines bewiesenen plausiblen Mechanismus nicht belegt ist, so kann doch umgekehrt festgestellt werden, dass sie kein Risiko für die Ausprägung einer MS birgt.

In der Fall-Kontroll-Studie des CDC [40] wurden neben der Tetanusimpfung auch andere Impfungen registriert und ausgewertet: Hierzu zählen die Hepatitis-B-, Influenza-, Masern-, Röteln- und MMR-Impfung. Für diese Impfungen wurden ebenfalls Odds Ratios von <1,0

gefunden. Anders als im Fall der Tetanusimpfung waren diese jedoch statistisch nicht signifikant.

Als Fazit kann festgehalten werden, dass es nach derzeitigem Kenntnisstand keine Evidenz dafür gibt, dass Impfungen zu einer MS führen oder bei bestehender MS einen akuten Schub auslösen könnten.

Impfungen und Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern

In den letzten Jahrzehnten wurde wiederholt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Impfmaßnahmen in der frühen Kindheit diskutiert [45]. Aufgrund dieser Hypothese wurden in den vergangenen Jahren mehrere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien durchgeführt (eine Übersicht über wichtige Studien bis zum Jahr 2000 findet sich bei [46]). Eine neuere multizentrische europäische Fall-Kontroll-Studie – mit insgesamt 900 Fällen und 2302 Kontrollen eine der größten zu diesem Zweck durchgeführten epidemiologischen Studien – zeigte weder für die typischen Infektionen im Kindesalter noch für neun verschiedene Kinderimpfungen Evidenz für ein verändertes Diabetesrisiko [47]. Interessanterweise fand sich ein erhöhtes Risiko bei Kindern mit sehr frühen (perinatalen) Infektionen (OR 1,61, 95%-CI: 1,11–2,33). Auch eine große amerikanische Fall-Kontroll-Studie fand kein erhöhtes Risiko nach Verabreichung routinemäßiger Kinderimpfungen, die auch neuere Impfungen gegen Hepatitis B sowie Varizellen umfassen [48]. Auch in einer neueren großen Kohortenstudie, die alle zwischen 1990 und 2000 geborenen dänischen Kinder einschließt, fand sich für keine der verabreichten Kinderimpfungen (Hib, DT-IPV, DTPa-IPV, Ganzzell-Pertussis, MMR, OPV) ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Typ-1-Diabetes [49]. Eine Fall-Kontroll-Studie aus Belgrad [50] ergab für Impfungen sogar einen präventiven Effekt (OR signifikant kleiner als 1).

Insgesamt spricht eine deutliche Mehrzahl an publizierten epidemiologischen Daten gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1.

Impfungen und Autismus beziehungsweise Entwicklungsverzögerung

Masern-Mumps-Röteln-Impfung

Mumps, Masern und Röteln sind hochinfektiöse Erkrankungen, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind. So treten bei Masern in zirka 20–30% der Fälle Komplikationen, unter anderem Pneumonien und Enzephalitiden auf. Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) verursacht eine generalisierte Enzephalitis, die zum Teil erst Jahre nach der eigentlichen Maserninfektion schwerste irreversible Schäden mit letalem Ausgang zur Folge hat. Weltweit berichtete die WHO über zirka 1,5% Todesfälle infolge von Masernerkrankungen. Mumpserkrankungen können in seltenen Fällen zu Sterilität bei Männern und beidseitigem Hörverlust führen. Das Hauptrisiko einer Rötelnkrankung besteht in der Übertragung der Infektion während der Schwangerschaft mit resultierender Feto- beziehungsweise Embryopathie (Ohrfehlbildungen mit Innenohrtaubheit, Augenfehlbildungen, wie zum Beispiel kongenitaler Katarakt und Mikrophthalmie, und Herz-Kreislauf-Fehlbildungen und andere).

Seit Einführung in den 1970er-Jahren wurden über 500 Millionen MMR-Impfungen in über 60 Ländern durchgeführt. Da der MMR-Impfstoff abgeschwächte Lebendviren enthält, werden bei zirka 5% der Impflinge Lokalreaktionen innerhalb von einem bis drei Tagen nach Impfung und bei zirka 2% der Impflinge systemische Reaktionen fünf bis 14 Tage nach Impfung im Sinne einer leichten Immunreaktion auf den Impfstoff beobachtet.

In den 1980er- und 1990er-Jahren wurde in den USA eine Reihe ergebnisloser Prozesse gegen Impfstoffhersteller geführt, in denen dem MMR-Impfstoff die Ursache für körperliche und kognitive Entwicklungsstörungen bei Kindern angelastet wurde.

Die SSPE, als Komplikation nach natürlicher Maserninfektion wurde ebenfalls als Nebenwirkung des MMR-Impfstoffs diskutiert. Insgesamt ist die Häufigkeit der SSPE durch die Masernimpfung deutlich reduziert worden. Bellini et al. beschrieben außerdem, dass bei SSPE-Fällen im ZNS regelmäßig nur Wildviren gefunden wurden [51].

1998 veröffentlichten A.J. Wakefield et al. eine Publikation in Lancet [52] und stellten dort einen Zusammenhang zwischen der Masernimpfung und Magen-Darm-Symptomen sowie Entwicklungsstörungen bei zwölf Kindern her. Obgleich die Arbeit methodisch höchst zweifelhaft war, löste sie doch eine anhaltende Kontroverse zwischen Impfkritikern und Impfbefürwortern aus. Der amerikanische Journalist Brian Deer veröffentlichte im Februar 2004 Hinweise auf einen Interessenskonflikt von A.J. Wakefield [53]. In der Folge distanzieren sich zehn der 13 Koautoren und die Zeitschrift Lancet von seiner Veröffentlichung. In einer Metaanalyse der Cochrane Library [54] konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und Autismus oder Morbus Crohn erkannt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass das Alter der Impflinge (in der Regel zweites Lebensjahr) mit der ersten Manifestation zum Beispiel neurologischer und/oder metabolischer Entwicklungsstörungen zeitlich korreliert, da das frühkindliche Nervensystem erst nach einer bestimmten Ausreifung Symptome einer Entwicklungsstörung zeigt. I. Rapin und R.F. Tuchman beschreiben die Häufigkeit des Autismus mit 1:150 Kindern [55]. Genetische Untersuchungen sowie die Erfassung früher Autismusmanifestationen ermöglichen eine frühzeitigere Diagnose und beugen somit einer falsch interpretierten Koinzidenz vor. Eine dänische Studie zeigte für den Zeitraum von 1991 bis 1998 an 537.303 Kindern keinen Unterschied in der Autismusinzidenz zwischen MMR-geimpften und nicht geimpften Probanden [56].

Thiomersal

Interessanterweise wurde auch Thiomersal in Kinderimpfstoffen angeschuldigt, Autismus beziehungsweise Entwicklungsverzögerungen zu verursachen. Epidemiologische Studien haben einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen können. Das PEI hat den wissenschaftlichen Kenntnisstand zusammengefasst und veröffentlicht [57].

Aluminium

Neuerdings wird die Hypothese vorgetragen, dass Aluminium in Kinderimpfstoffen ebenfalls toxisch wirken könnte. Aluminiumsalze (Aluminiumhydroxid be-

ziehungsweise -phosphat) werden seit etwa 80 Jahren erfolgreich als Adjuvantien in Impfstoffen zur Wirkungsverstärkung eingesetzt. Ohne diese wäre eine effektive Impfung mit vielen Totimpfstoffen nicht möglich. Die Impfantigene (zum Beispiel Diphtherie- oder Tetanustoxoide) sind dabei an schwerlösliches Aluminiumhydroxid oder -phosphat adsorbiert. Die wichtigsten Aluminium-adjuvantierten Impfstoffe sind die in Deutschland zur Grundimmunisierung eingesetzten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis- (azellulär), Hepatitis-B- sowie Pneumokokken-Impfstoffe, von denen die meisten in der Regel als Kombinationsimpfstoff in einer Dosis verabreicht werden. Der Aluminiumgehalt in einer Impfstoffdosis ist durch die Monographie „Impfstoffe für den Menschen“ des Europäischen Arzneibuchs auf maximal 1,25 mg pro Dosis begrenzt.

Aluminium als potenziell neurotoxisches Agens wird immer wieder im Zusammenhang mit neurologischen Krankheitsbildern wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und Alzheimer diskutiert. Hierbei steht vor allem seine regelmäßige perorale Zufuhr aus Nahrung und Trinkwasser (etwa 10 mg/Tag bei Erwachsenen und 1 mg/Tag bei Kindern) im Blickpunkt. Bei Kindern wird das Aluminium aus verabreichten Impfungen auch immer wieder als Auslöser für verschiedene Entwicklungsstörungen/-verzögerungen angeschuldigt. Hierbei ist vor allem zu bedenken, dass Impfungen nur einmalig verabreicht werden, während durch Nahrung und Trinkwasser eine regelmäßige, lebenslange Aluminiumzufuhr erfolgt. Mithilfe toxikokinetischer Modelle wird geschätzt, dass eine Impfung, die 1 mg Aluminium enthält (beziehungsweise 20 Impfungen, die jeweils 0,5 mg Aluminium enthalten), zu einer Retention von etwa 0,02 (beziehungsweise 0,2) mg Aluminium im Körper nach etwa 30 Jahren führt. Im Vergleich dazu wird die durch alle anderen Quellen „angesammelte“ Aluminiummenge (sogenanntes „Terminal Body Burden“) im Körper eines 50-jährigen Erwachsenen mit 5–60 mg angegeben [58]. Daher muss der Beitrag von Impfungen zur gesamten „chronischen Belastung“ durch Aluminium als sehr gering angesehen werden.

Eine kritische Betrachtung muss eher einem akuten neurotoxischen Risiko durch das nach einer Impfung im Blut verfügbare

Aluminium, vor allem bei Kleinkindern, gelten. Aluminiumintoxikationen beim Menschen sind von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bekannt [59]. Bei langjährigen Hämodialysepatienten sind eine durch übermäßige Aluminiumzufuhr verursachte Enzephalopathie, Osteomalazie (Knochenerweichung) sowie Anämie beschrieben (Dialysis Encephalopathy Syndrome, DES). Es wird nicht mehr bezweifelt, dass die Aluminiumüberladung des Gehirns beziehungsweise Skelettsystems den ätiologisch bedeutsamsten Faktor für diese Krankheitsbilder darstellt. In Patienten mit DES werden Aluminium-Plasmakonzentrationen von 200–500 µg/l erreicht [60]. Als kritische Plasmakonzentration für Aluminium werden daher 100 µg/l angesehen, was etwa dem Zehn- bis 20-Fachen der normalen Konzentration im Blut des Menschen (5–7 µg/l) entspricht.

Es gibt nur wenige Untersuchungen, in denen die Aluminiumzufuhr im Zusammenhang mit möglichen Schäden bei Kleinkindern untersucht wurde. Eine Studie zur Neurotoxizität bei Frühgeborenen durch die Zufuhr von Aluminium über intravenöse Ernährungslösungen zeigte keinen Unterschied in der neurologischen Entwicklung (sogenannter Bayley-Index) zwischen Kindern, die bis zu zehn Tage lang mit einer Standardlösung oder einer aluminiumdepletierten Lösung ernährt wurden [61]. Die mittlere tägliche intravenöse Aluminiumzufuhr betrug dabei 19 beziehungsweise 3 µg/kg.

In einer anderen Studie wurden zehn Säuglingen mit normaler Nierenfunktion und einem mittleren Alter von 5,8 Monaten über mindestens eine Woche (Mittelwert 4,7 Wochen) aluminiumhaltige Antacida verabreicht. Die Kinder konsumierten 123±16 mg Aluminium pro Kilogramm Körpergewicht und Tag. Obgleich die Aluminiumblutspiegel mit 37,2±7,13 µg/l gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe erhöht waren, zeigten sich jedoch keine Anzeichen einer Toxizität [62].

Bei einer Abschätzung der Aluminiumkonzentrationen im Blut nach einer Impfung muss bedacht werden, dass es sich nicht um eine intravenöse, sondern eine intramuskuläre Zufuhr handelt, dass also zu keinem Zeitpunkt das gesamte Aluminium im Blut verfügbar ist. Bei Untersuchungen zur akuten systemischen

Toxizität spielt daher die Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Muskel ins Blut eine wichtige Rolle. Die als Adjuvans eingesetzten Aluminiumsalze sind schlecht wasserlöslich (das macht einen Teil ihrer Funktion als Adjuvans aus) und werden deshalb sehr langsam aufgelöst und resorbiert, gelangen also nur in sehr kleinen Mengen in den Blutkreislauf. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Aluminiumadjuvans an Kaninchen [63] in einer für Impfstoffe relevanten Menge zeigten, dass nach 28 Tagen erst 17% des intramuskulär applizierten Aluminiumadjuvans resorbiert waren. Der maximale Anstieg von 2 µg/l Aluminium im Plasma durch die intramuskuläre Gabe des Adjuvans war im Vergleich zum normalen Ausgangswert im Plasma von Kaninchen und auch im Vergleich zu den beim Menschen bekannten toxischen Plasmaspiegeln (>40–100 µg/l, siehe oben) gering.

Zudem gibt es bisher keine wissenschaftliche Grundlage, die erklärt, wie eine akute Neurotoxizität aufgrund hoher Aluminiumkonzentrationen mit chronischen Krankheitsbildern wie Entwicklungsverzögerungen und zu Autismus im Zusammenhang stehen könnte.

Impfungen und plötzlicher Kindstod

In letzter Zeit haben Todesfälle im ersten und zweiten Lebensjahr im zeitlichen Zusammenhang mit Sechsfach-Impfstoffen für Aufsehen gesorgt. Bekanntlich ist der plötzliche Kindstod in Industrieländern die häufigste Todesursache bei Säuglingen nach Ablauf der Neugeburtperiode. Unter dem plötzlichen Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS), auch plötzlicher Säuglings- oder Krippentod genannt, wird der plötzliche und unerwartete Tod eines anscheinend gesunden Säuglings verstanden. Der Tod tritt ohne erkennbare Ursachen zumeist während des Schlafes ein und betrifft Kinder im ersten Lebensjahr. In diesen Zeitraum fallen auch die Säuglings-Regelimpfungen, sodass ein zufälliges Zusammentreffen mit einer Impfung zu erwarten ist.

Zur Frage eines erhöhten Risikos sind bereits früher Studien, darunter jüngst auch in Deutschland, durchgeführt worden [64]. Eine Metaanalyse von neun Fall-Kontroll-Studien ergab sogar eine Halb-

zung des Risikos für SIDS bei geimpften Kindern [65].

Das Institute of Medicine hat den wissenschaftlichen Kenntnisstand ausgewertet und kommt zum Ergebnis, dass bei einigen Impfstoffen der wissenschaftliche Kenntnisstand für die Ablehnung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Impfung und SIDS spricht. Bei anderen Impfstoffen ist der wissenschaftliche Kenntnisstand weder für noch gegen eine Assoziation zwischen Impfung und plötzlichen Todesfällen im Kindesalter ausreichend. Es wird außerdem festgestellt, dass große Verständnislücken über die Pathogenese des plötzlichen Kindstodes bestehen [66].

Fazit

In den letzten Jahren ist in vielen Staaten, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge über reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zu beobachten. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass die Mehrzahl der in früheren Zeiten häufigen und gefürchteten Infektionen in der Tat aus dem Blickfeld verschwindet, was unter anderem ein Erfolg der Impfungen ist.

So erlangen immer wieder sehr seltene oder auch hypothetische, unerwünschte Ereignisse die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit. Eine nachlassende Akzeptanz von Impfungen und dadurch resultierende sinkende Impfquoten können aber die Gefahr eines erneuten Anstiegs der durch Impfungen vermeidbaren Erkrankungen mit sich bringen. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, nicht völlig frei von Nebenwirkungen. In äußerst seltenen Fällen können sie zu Gesundheitsstörungen und Erkrankungen führen. An ihre Sicherheit werden insgesamt höhere Anforderungen gestellt, als etwa an Arzneimittel zur Behandlung schwerer Erkrankungen, denn Schutzimpfungen werden zumeist bei gesunden Personen eingesetzt. Dies stellt auch hohe Anforderungen an die Methoden der Arzneimittelsicherheit von Impfstoffen. Impfstoffe sind heute sicherer als je zuvor. Eine wichtige Aufgabe der Fachkreise ist es, diese Botschaft der Öffentlichkeit kompetent nahezubringen, damit das Vertrauen in die Impfeempfehlungen weiterhin gestärkt wird.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Weißer

Bundesinstitut für Sera und Impfstoffe (PEI),
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
weika@pei.de

Literatur

- Diggle L, Deeks J (2000) Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial. *Br Med J* 321:931–933
- Petousis-Harris H (2008) Vaccine injection technique and reactogenicity – evidence for practice. *Vaccine* 26:6299–6304
- Georgitis JW, Fasano MB (2001) Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 1(1):11–17
- Cines DB et al (2009) Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 46:52–S14
- Black C et al (2003) MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 55:107–111
- Miller E et al (2001) Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 84(3):227–229
- France EK et al (2008) Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 121(3):e687–e692
- Stowe J et al (2008) Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. *Arch Dis Child* 93:182–183
- Rajantie J et al (2007) Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 25:1838–1840
- Buettcher M et al (2007) Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 31:5875–5881
- Vestergaard M et al (2004) MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 292:351–357
- Neubauer BA et al (2008) Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl* 105:319–328
- Berkovic SF et al (2006) De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 5(6):488–492
- Juurink DN et al (2006) Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 166:2217–2221
- Nachamkin I et al (2008) Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/N1H1) and other influenza vaccines: insight into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 198:226–233
- Kaplan JE et al (1982) Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 248(6):698–700
- Hurwitz ES et al (1981) Guillain-Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 304(26):1557–1561
- Lasky T et al (1998) The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 339(25):1797–1802
- Stowe J et al (2009) Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 169(3):382–388
- Kelso JM et al (2003) Immunization of egg-allergic individuals with egg- or chicken derived vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 23:635–648
- Cerecedo Carballo I et al (2007) Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)* 35:105–109
- Proebstle TM et al (1995) Severe anaphylactic reaction to topical administration of framycetin. *J Allergy Clin Immunol* 96(3):429–430
- Romano A et al (2002) Anaphylaxis to streptomycin. *Allergy* 57(11):1087–1088
- Pérez R et al (1996) Anaphylaxis induced by streptomycin in cell media. *Allergy* 51(2):135–136
- Heidary N, Cohen DE (2005) Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 16:115
- Lim SW et al (2006) IgE-mediated allergy to formaldehyde from topical application. *Contact Dermatitis* 54:230
- Kunisada M et al (2002) Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. *Contact Dermatitis* 47:215–218
- Nabeshima Y et al (2004) Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Acta Derm Venereol* 84(6):497–498
- Tas E et al (2002) IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *J Investig Allergol Clin Immunol* 12(2):130–133
- Umweltbundesamt (2004) Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. *WaBoLu-Heft* 01/04
- Nakayama T et al (1999) A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 103:321–325
- Davies MJ (1987) Polygeline. *Dev Biol Stand* 67:129–131
- Roswarne F, Davidson A (1994) Anaphylactoid reaction to haemaccel. *Anaesth Intensive Care* 22(3):317–318
- Cox NH et al (1988) Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Dermatitis* 18:143–146
- Lee-Wong M (2005) A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94:90–94
- Cox NH, Forsyth A (1988) Thiomerallergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 18:229–233
- Audicana MT et al (2002) Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermatitis* 13:3–9
- Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA et al (2001) Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:327–332
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al (2001) Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med* 344(5):319–326
- DeStefano F, Verstraeten T, Jacksin LA et al (2003) Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 60:504–509
- Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C et al (2002) Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 21:180–186
- Zipp F, Weil JG, Einhäupl KL (1999) No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 5(9):964–965
- Hernán MA et al (2004) Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 63:838–842
- Hernán MA et al (2006) Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 67:212–215
- Classen JB, Classen DC (1999) Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. *Br Med J* 319:1133
- Keller-Stanislawski B et al (2001) Existiert ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen? *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 44:613–618
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group (2000) Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. *Diabetologia* 43(1):47–53
- DeStefano F et al (2001) Vaccine Safety Datalink Team: Childhood vaccinations, vaccination timing and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 108(6):E112
- Hviid A et al (2004) Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 350:1398–1404
- Sipetic S et al (2003) The Belgrade childhood diabetes study: association of infections and vaccinations on diabetes in childhood. *Ann Epidemiol* 13(9):645–651
- Bellini WJ et al (2005) Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 192:1686–1693
- Wakefield AJ et al (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637–641
- Kaulen H (2007) Masern-Mumps-Röteln-Impfung: Wie ein Impfstoff zu Unrecht in Misskredit gebracht wurde. *Dtsch Arztebl* 104(4):A-166/B-149/C-145
- Demicheli V et al (2005) Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* (4):1–47
- Rapin J, Tuchman RF (2008) What is new in autism? *Curr Opin Neurol* 21:143–149
- Madsen KM et al (2002) A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *NEJM* 347:1477–1482
- Weisser K et al (2004) Thiomerallergy und Impfungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 47:1165–1174
- 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* 6:375–403
- Henning HV (1989) Die Toxizität des Aluminiums. *Klin Wochenschr* 67:1221–1228
- Alfrey AC (1986) Aluminium metabolism. *Kidney Int* 29:58–511
- Bishop NJ et al (1997) Aluminium neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *NEJM* 336:1557–1561
- Tsou VM et al (1991) Elevated plasma aluminium levels in normal infants receiving antacids containing aluminium. *Pediatrics* 87:148–151
- Flarend RE et al (1997) In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26-Al. *Vaccine* 15:1314–1318
- Vennemann MM et al (2007) Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 25:336–340
- Vennemann MM et al (2007) Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine* 25:4875–4879
- Institute of medicine (2003) Immunization safety review: vaccinations and sudden unexpected death in infancy. <http://www.iom.edu/CMS/3793/4705/5391.aspx>