



Nutzen und Risiken von Impfungen



Paul-Ehrlich-Institut
Brigitte Keller-Stanislawski
Dirk Mentzer
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
GERMANY

arzneimittelsicherheit@pei.de
<http://www.pei.de>



Nutzen der Impfungen für die Bevölkerung

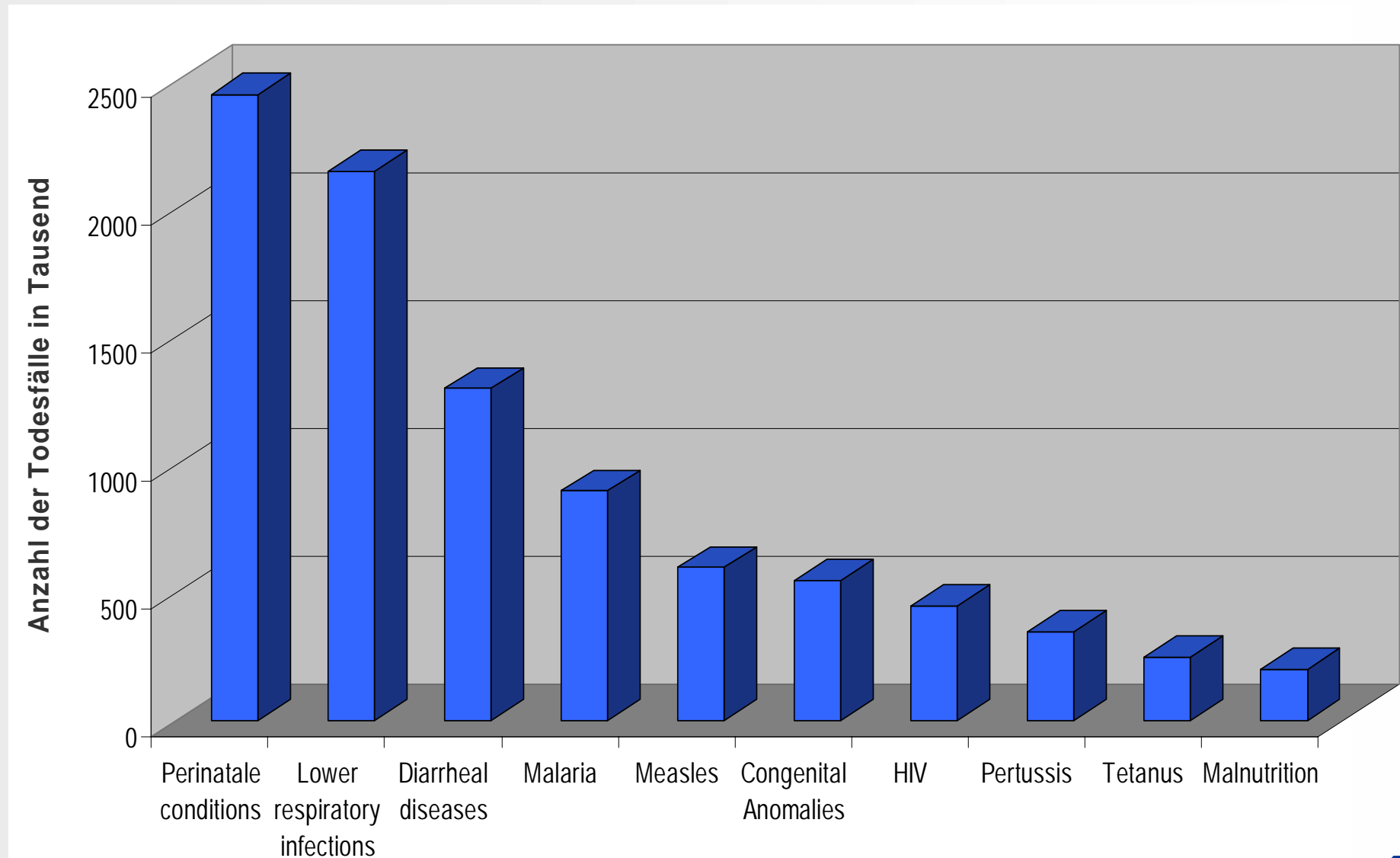
Impfungen gehören zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen, die in der Medizin zur Verfügung stehen.

Die letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass Impfungen sehr viel geringere Komplikationsraten aufweisen als die Erkrankungen selbst.

In der Regel sind moderne Impfstoffe gut verträglich. Impfkomplicationen werden nur in seltenen Fällen beobachtet. Bleibende Schäden sind eine Rarität.



Abbildung 2: Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren weltweit (Top 10, Stand 2000)

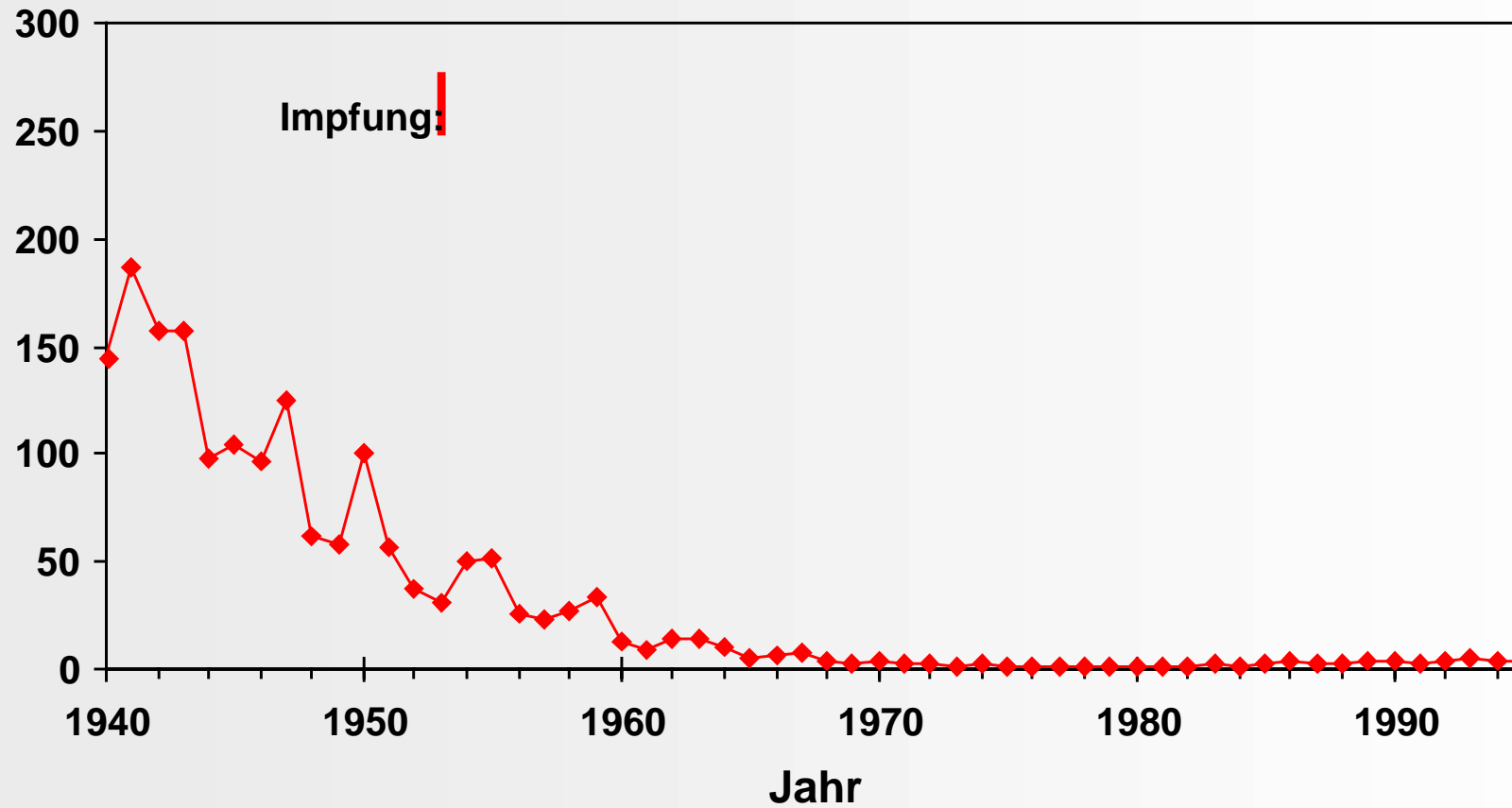


Quelle: Plotkin, Orenstein: Vaccines, Figure 55-10



Impferfolg

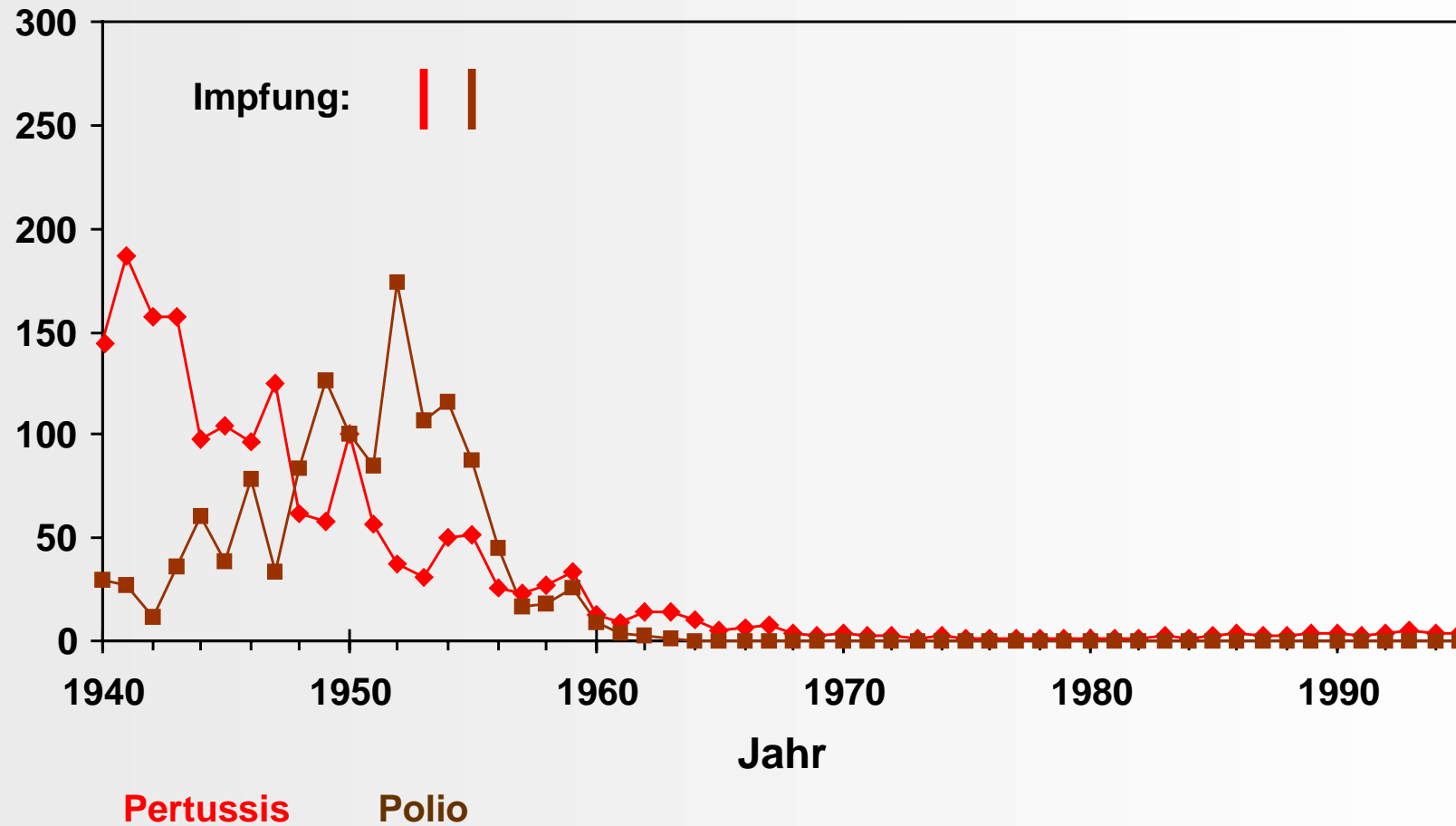
(n x1000)



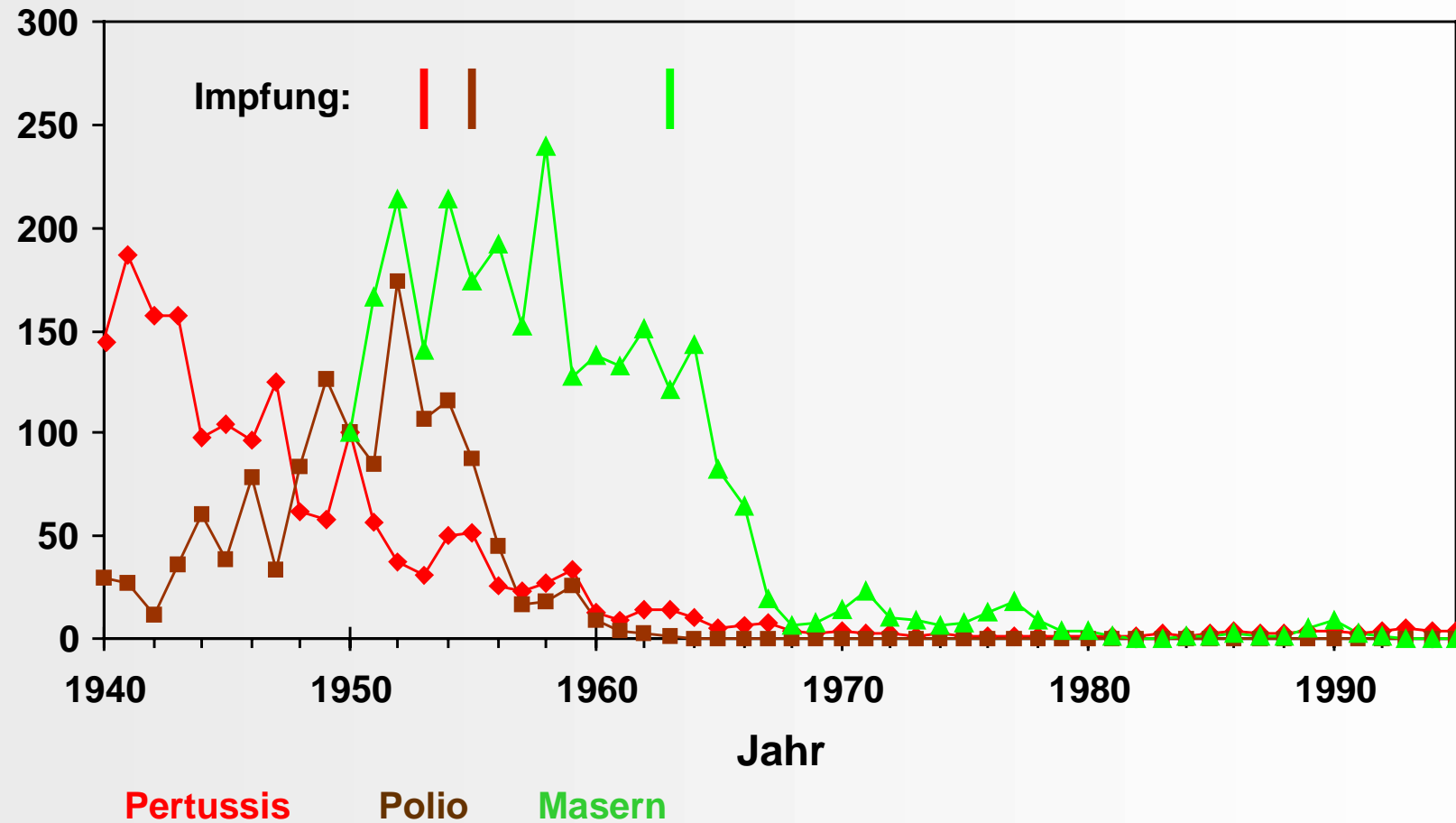
Pertussis



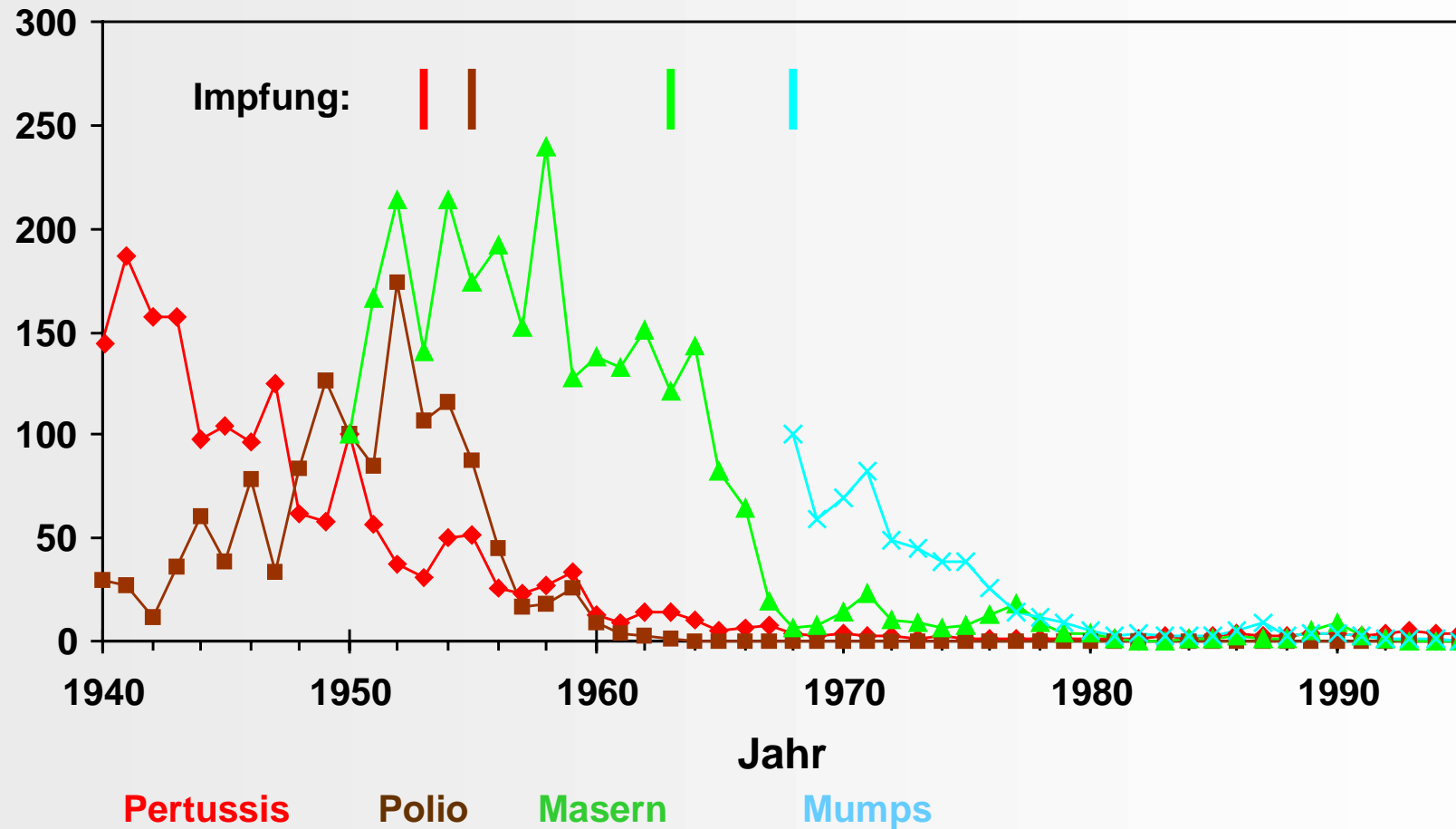
Impferfolg



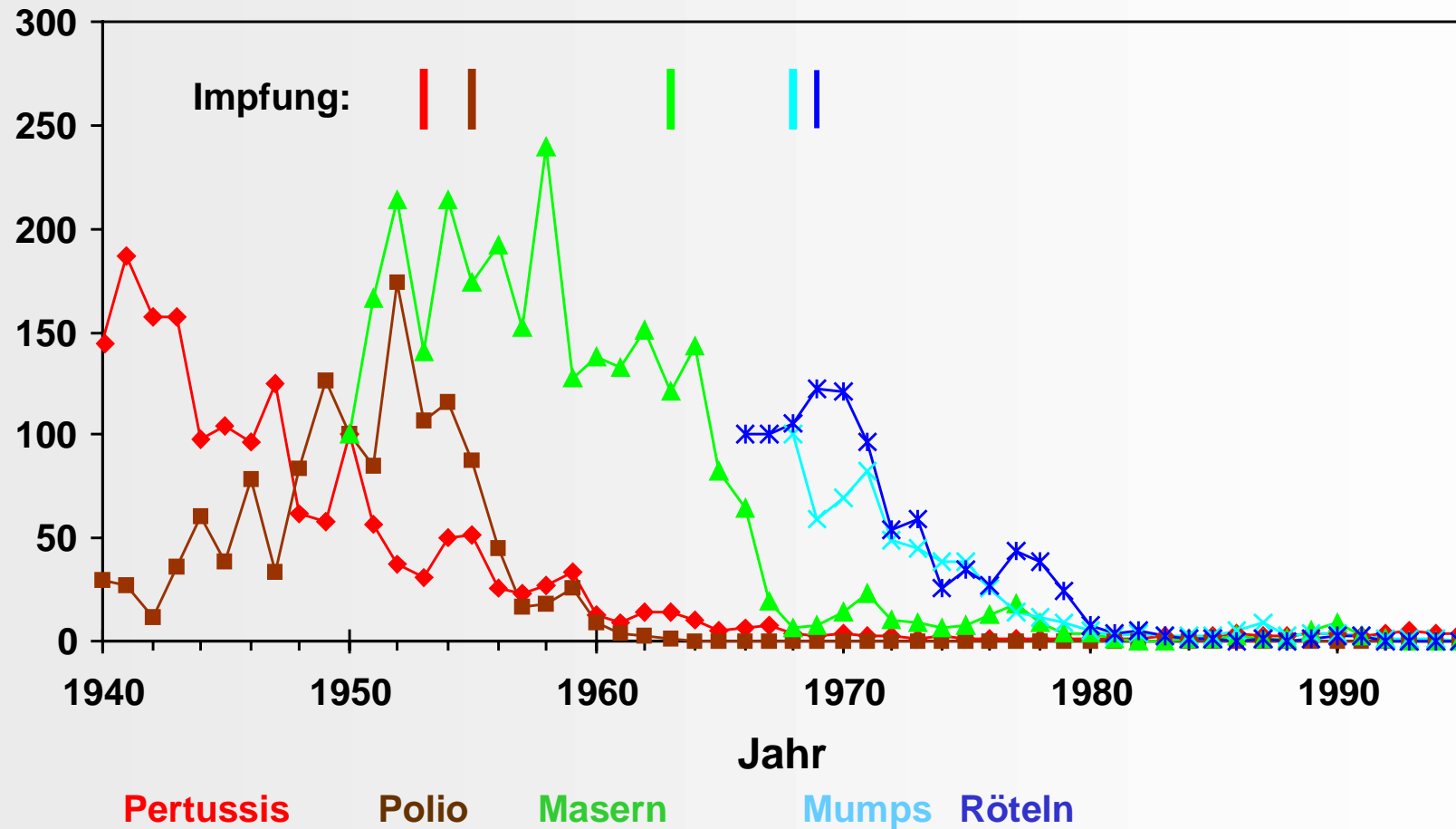
Impferfolg



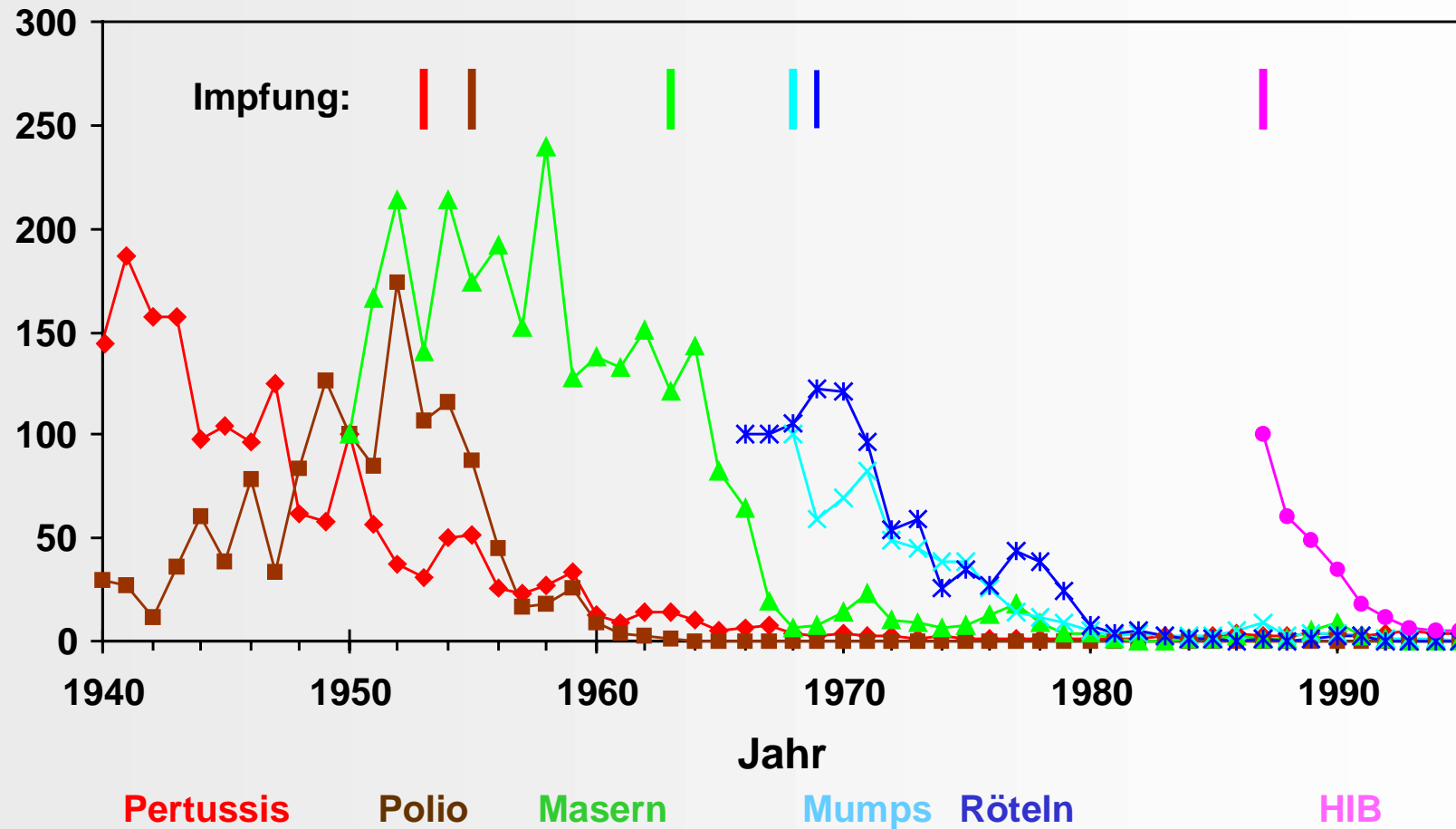
Impferfolg



Impferfolg



Impferfolg



Impfempfehlung der STIKO (Stand Juli 2004)

Impfstoff/ Antigen-Kombinationen	Alter in vollendeten Monaten						Alter in vollendeten Jahren		
	Geburt	2	3	4	11-14	15 - 23 siehe a	5 - 6 siehe a)	9 - 17 siehe a)	ab 18 älter 60
DTaP *		1.	2.	3.	4.)			
DT/Td b)							A	A	A ***
aP								A	
Hib *		1.	2.c.)	3.	4.				
IPV *		1.	2.c.)	3.	4.			A	
HB *		1.	2.c.)	3.	4.			G	
MMR **					1.	2.			
Varizellen					1.				
Influenza ****									S
Pneumokokken *****									S



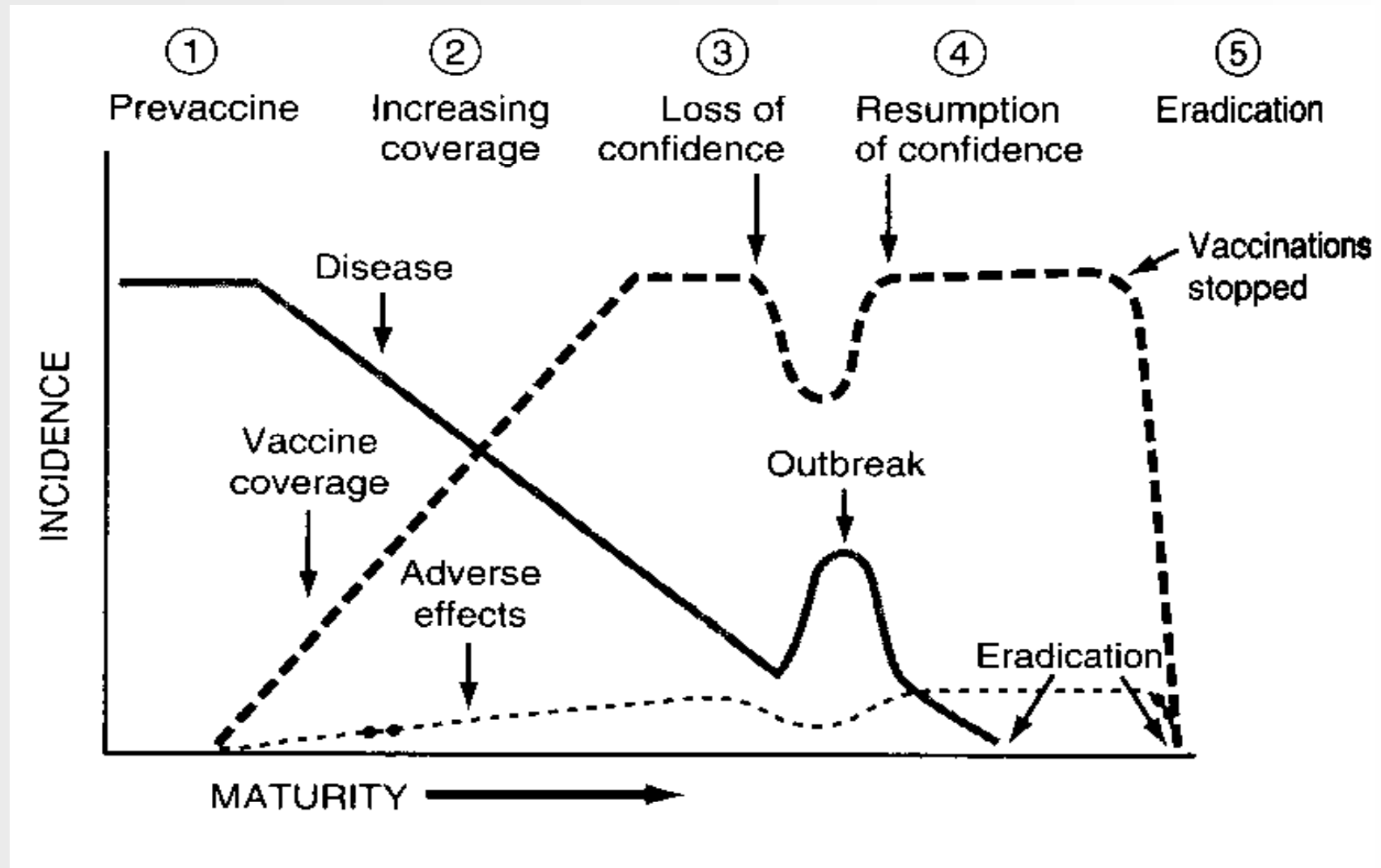
Risiko der Impfungen

- Für Impfungen besteht eine sehr niedrigere Risikotoleranz, da in der Regel gesunde Menschen geimpft werden.
- Impfungen sind meist Präventionsmaßnahmen, so dass höhere Standards hinsichtlich der Sicherheit von Impfstoffen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln gefordert sind.
- Das verbleibende individuelle Restrisiko steht dem Nutzen der Impfung für die Gesamtheit gegenüber.



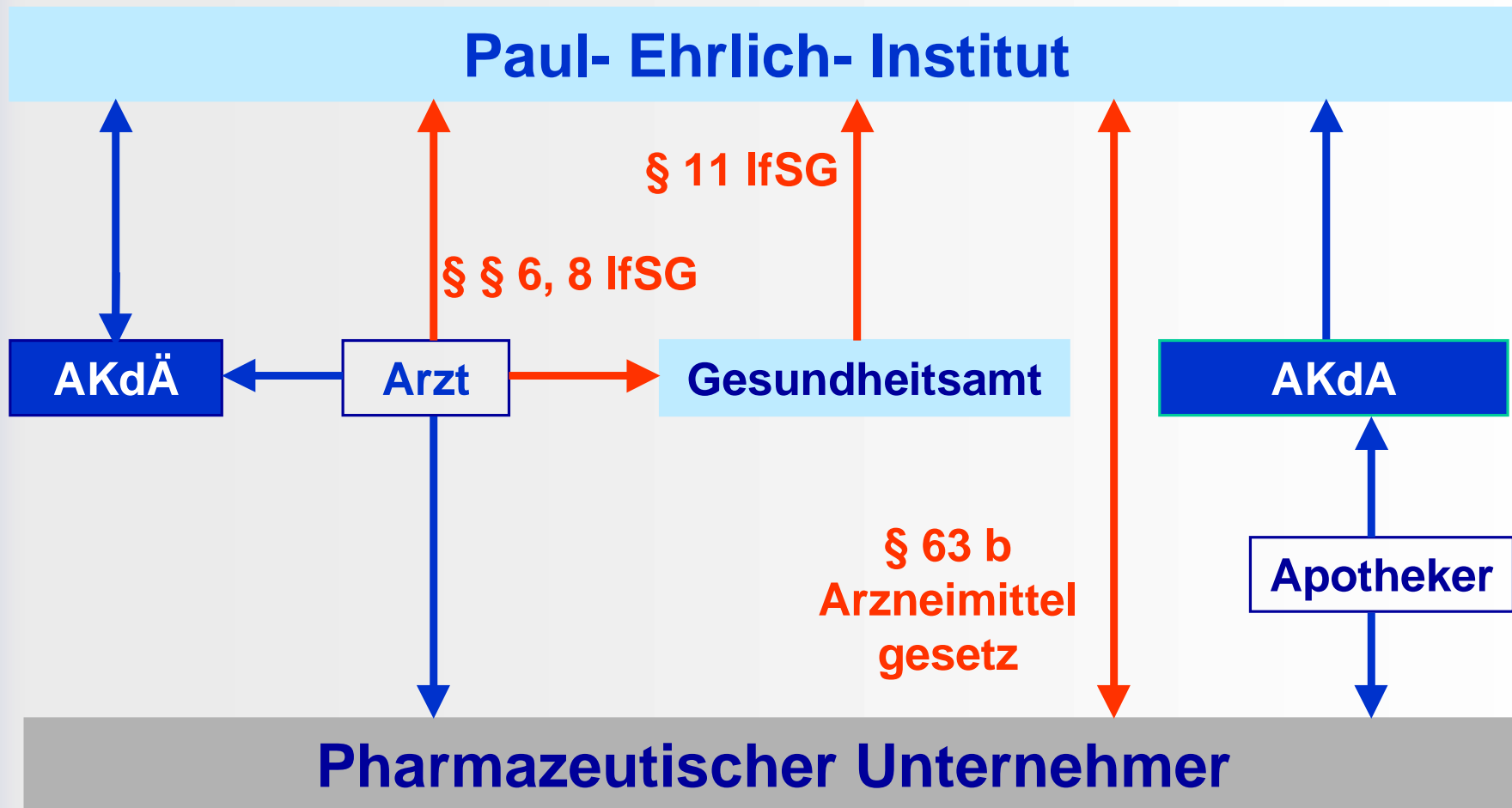
Das Impfprogramm und die Popularität der Impfsicherheit

(Quelle: Plotkin, Orenstein: Vaccines, Figure 61-1)



Meldepflichten nach IfSG und AMG

Das Gesundheitsamt ist verpflichtet, den gemeldeten Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung den zuständigen Landesbehörden und dem Paul-Ehrlich-Institut, pseudonymisiert zu melden.



Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)

Namentliche Meldepflicht an das Gesundheitsamt

Nicht meldepflichtig sind das übliche Ausmaß nicht überschreitende, kurzzeitig vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind:

- z.B. für die Dauer von 1-3 Tagen (gelegentlich länger) anhaltende Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle
- Fieber unter 39.5°C (bei rektaler Messung)
- grippeähnliche Beschwerden
- Schwellung der lokalen Lymphknoten (im Bereich der Einstichstelle)



Risiken der Impfungen

Impfreaktion

z.B. eine Lokalreaktion an der Einstichstelle, wird mit einer Häufigkeit im Prozentbereich beobachtet und daher auch in den klinischen Prüfungen erfasst.

Impfkrankheit

z.B. Impfmasern durch abgeschwächten Lebendimpfstoff, wird mit einer Häufigkeit im Prozentbereich angegeben und im allgemeinen in den klinischen Prüfungen erfasst.

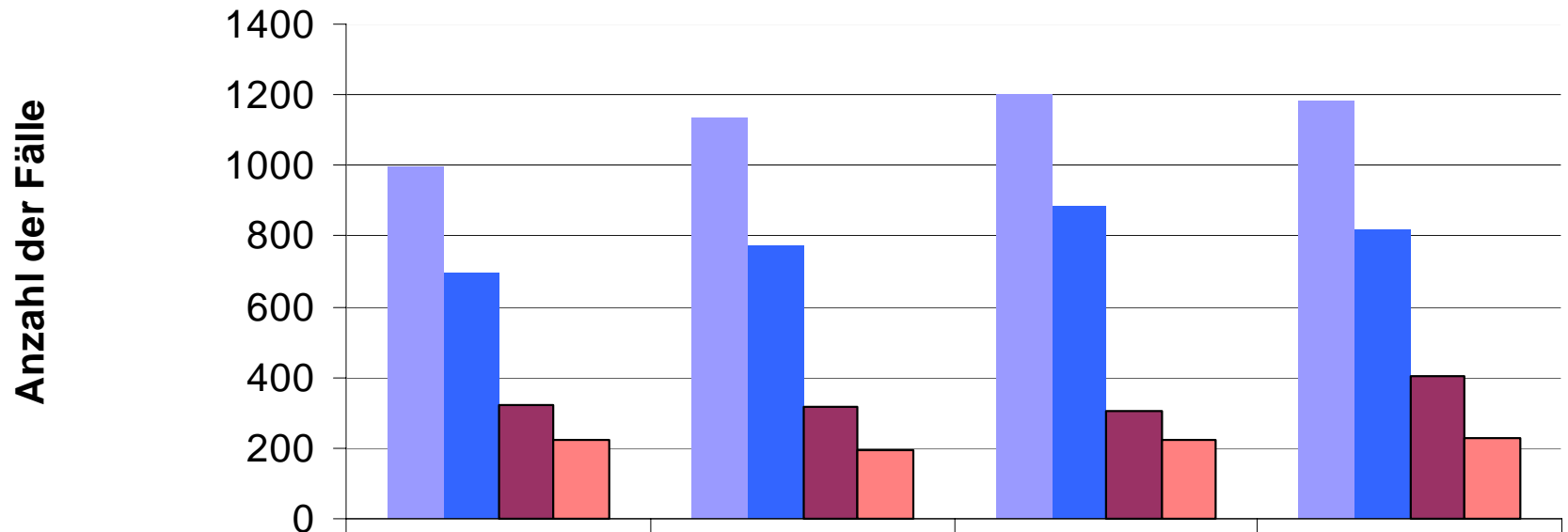
Impfkomplikation (vorübergehende therapiebedürftige Erkrankung)

z.B. eine Thrombozytopenie nach Masern-Mumps-Röteln Impfung. Ferner können unter Impfkomplikation auch Erkrankungen mit bleibenden Schäden zusammengefasst werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens liegt im Promillebereich und kann mit der Studienpopulation in der Regel nicht sicher erfasst werden.



Abbildung 1

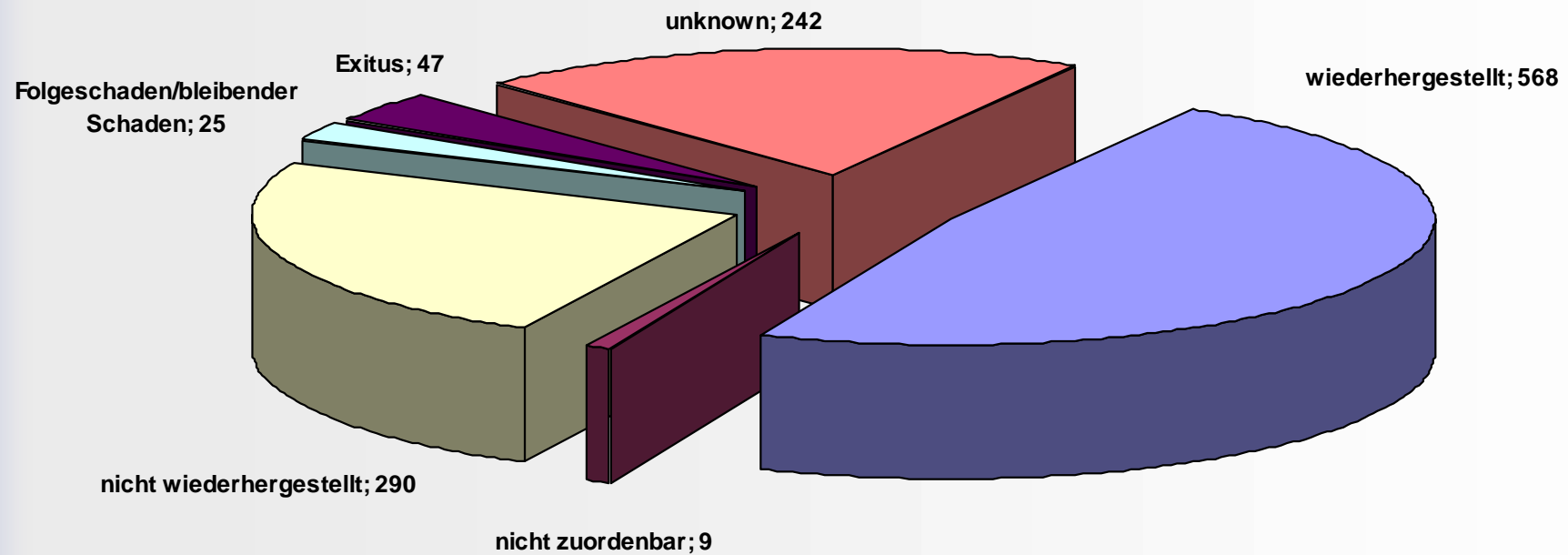
Verdachtsfälle von Impfkomplicationen 2001 - 2004



Jahr	2001	2002	2003	2004
Geamtzahl	994	1136	1199	1181
Gesamtzahl schwerwiegend	700	774	884	822
IfSG gesamt	322	314	305	404
IfSG schwerwiegend	224	196	220	228

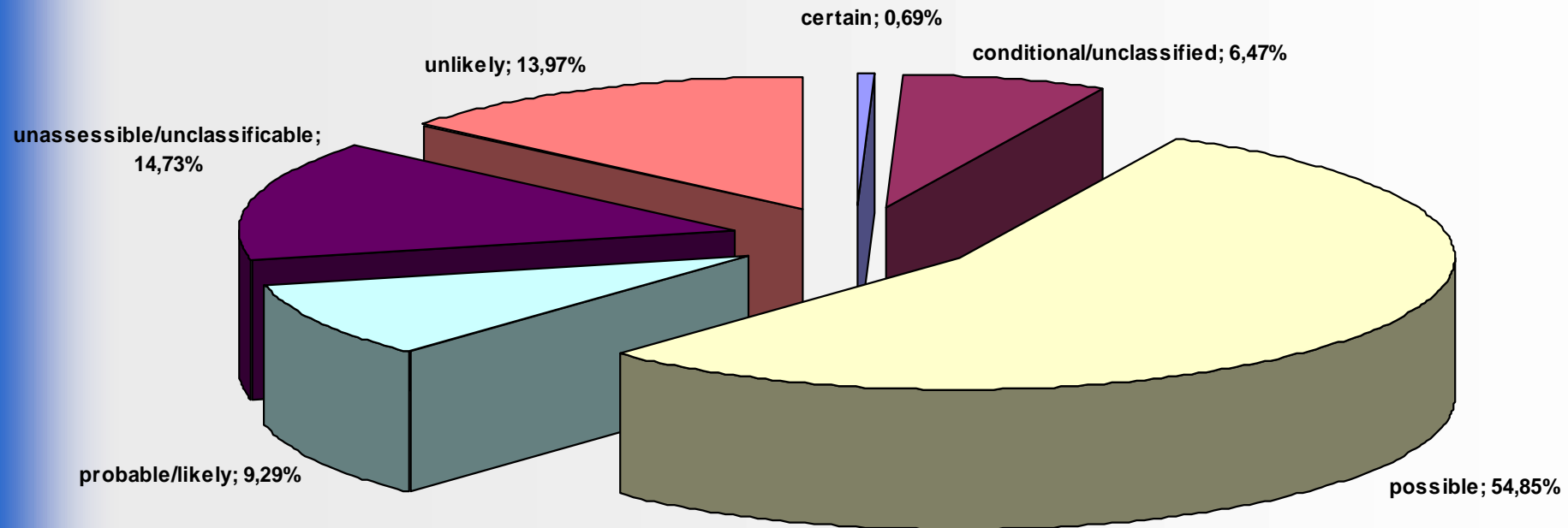


Ausgang der UAW-Meldungen an das PEI, 2004



Bewertung der Meldungen durch das PEI

Alle Impfverdachtsmeldungen



Lokalreaktionen nach Impfung

Tabelle 1

Symptom	Intervall p.v.	Dauer	Bemerkung/ weiteres Vorgehen
Rötung, Schmerzen	6 – 48 h	1 d	Typ III-Reaktion auf Antigen Antikörpertiter kontrollieren
Rötung, Schwellung, Schmerzen	6 – 48 h	1 – 3 d	Typ III-Reaktion plus Fremdkörperreaktion durch Adsorbens/ Impfantigen-komplex Tief i.m. weite Impfen, Adsorbens darf nicht in Subcutis gelangen
Umschriebenes Knötchen, Zyste, Granulom	6 – 48 h	Wochen	
Abszess	Stunden - Tage		Bakterielle Kontamination, Steril arbeiten
Rötung, Juckreiz, Schmerzen	1 – 3 d	3 – 7 d	Typ IV Allergie z.B. auf Konservierungsmittel Thiomersal-freie Impfstoffe verwenden



Systemische Reaktionen nach Impfungen

Reaktion	Intervall p.v.	Pathomechanismus und Häufigkeit
Fieber über 38° C	48 h 7 – 14 d	Ausschüttung von Interleukinen, Reaktion auf Endotoxine der Bakterienwand
Krampfanfall bei Fieber	s.o.	Fieberanstieg (Häufigkeit 0 – 1%)
Anaphylaxie	Minuten - 2 h	Exposition mit Hühnereiweiß, Hilfsstoffe, Konservierungsmittel, Impfantigen oder Stabilisatoren der Impfstoffe
Anaphylaktoide Reaktion (Schock)	Minuten	Mediatoren aus Mastzellen, akzidentielle i.v. Gabe von Impfstoffen
Atemstillstand, (Apnoe), Zyanose	Stunden	Frühgeborene im Prozentbereich nach DTP, Hib, DTPa-IPV-HIB
Langanhaltendes schrilles Schreien	Stunden	?, Häufigkeit im Promillebereich
HHE	Minuten - h	Vermehrtes Ansprechen auf Interleukine (?) 1: 1000 – 1: 100 000



Erkrankungen nach Impfungen

Erkrankungen	Häufigkeit	Ursache / Pathomechanismus
Arthritis, Arthralgie	Je nach Impfung	D - wk nach Rötelnimpfung (13 – 15 %) oder nach Hepatitis B Impfung (bis 1 %) durch Immunkomplexe
Thrombopenie	ca. 1: 30 000	D -wk nach MMR- Impfung durch Immunkomplexe
Vaskulitis	Einzelfälle	D - wk nach Hepatitis B -, Röteln -, Mumps , Diphtherie/Tetanus -, Polio – oder Influenzaimpfung, meist nur Befall der Haut, möglicherweise durch Immunkomplexe
Nephrotisches Syndrom	Einzelfälle	Tage bis Wochen beschrieben nach Meningokokken C als immunologische Spätreaktion
Guillain-Barré Syndrom	1-3: 1.000.000	Zerstörung der Myelinscheide durch aktivierte T- Lymphozyten und Makrophagen
Poliomyelitis	1 : 4.000.000	Lyse der Neuronen durch Polioviren, kommt bei dem inaktivierten Impfvirus nicht vor
Meningitis	1 : 1.000.000	Zellschädigung bzw. Reaktion durch das Impfvirus hervorgerufen, z.B. nach Mumps Impfung



Expertensitzungen im Paul-Ehrlich-Institut

FSME-Impfung und neurologische Nebenwirkungen

1. Expertensitzung am 28.11.1989 zur Bewertung des kausalen Zusammenhangs

Begutachtet wurden 72 ausgewählte Verdachtsfälle

Ergebnisse der Begutachtung:

Krankheitsgruppe	Impflinge [n]	Diagnose unzutreffend	Kausalität gesichert	Kausalität wahrscheinlich	Kausalität möglich	Kausalität zweifelhaft
Neuritis	24	2	2	1	17	2
Meningitis	24	14	0	0	7	3
Enzephalitis	12	1	0	0	8	3
Krampfanfälle	12	0	0	0	2	10

2. Expertensitzung am 17.12.1993

Begutachtet wurden nochmals 24 ausgewählte Verdachtsfälle

Maßnahmen zur Risikoabwehr:

Am 4.1.1990 wurde der Abschnitt „Nebenwirkungen“ der FSME-Impfstoffe geändert :
„In sehr seltenen Fällen treten nach der Impfung Nerven- und Hirnentzündungen unterschiedlichen Schweregrades auf“.



Auswahl epidemiologischer Studien

Hepatitis B- Impfung und MS/demyelinisierende Erkrankung

Autor	Studie		N		Ergebnis	
			Fälle	Kontrolle	Zeitinter- vall p.v.	RR/OR (95 % CI)
Zipp* 1999	Kohorte	USA	Ca. 27000	Ca.107000	bis 6 Mo	1,3 (0,4 –4,8)
Fourrier 1999	Fall- Kontrolle	Fr	242	407	bis 2 Mo	1,4 (0,4 – 4,5)
Abenheim 1999	Fall- Kontrolle	UK	520	2505	bis 2 Mo	1,4 (0,8- 2,4)
Ascherio, 2001	Nurses Cohort	USA	> 300	>1600	beliebig	0,9 (0,5-1,6)
VACCIMUS 2001	Case-series	Fr	Geimpft 0.6 %	Ungeimpft 0,9 %	2 Mo	0,67 (0,2-2,17)
DeStefano 2003	Fall- Kontrolle	USA	440	950	<1 Jahr 1-5 Jahre	0,8(0,4,1,8) 1,6(0,8,3,0)
Heran 2004	Fall- Kontrolle	UK	163 Geimpft 6,7 %	160 Geimpft 2,4 %	Bis 3 Jahre	3,1 (1,5-6,3)



Gehalt an Gesamt-Hühnerprotein



Fibroblasten-Zellkultur

Tollwut

FSME

Mumps

Masern

Allantoisflüssigkeit

Influenza

Hühnerembryonen

Gelbfieber



Verhalten bei Hühnerweißeallergie

Gelbfieber- und Influenzaimpfung sind bei IgE-vermittelter Sofortreaktion durch den Genuss von Hühnerweiß kontraindiziert.

Bei Personen mit alleinigem positivem Hauttest sollten die Gelbfieber- und Influenzaimpfung möglichst vermieden werden.

Impfstoffe, die auf Hühnerfibroblasten gezüchtet werden, können an Personen mit klinisch manifester Reaktion verabreicht werden. Eine klinische Überwachung ist anzustreben.



Anzahl der immunogenen Proteine und Polysaccharide in Impfstoffen in den vergangenen 100 Jahren (nach Offit et al. Ped. 2002)

1900		1960		1980		2000	
Impfstoff	Proteine	Impfstoff	Proteine	Impfstoff	Proteine	Impfstoff	Proteine
Pocken	ca. 200	Pocken	ca. 200	DT	2	DT	2
		Diphtherie	1	WC-Pertussis	ca. 3000	AC-Pertussis	2-5
		Tetanus	1	Polio	15	Polio	15
		WC-Pertussis	ca. 3000	Masern	10	MMR	24
		Polio	15	Mumps	9	HIB	2
				Röteln	5	Varizellen	69
						Pneumokokken	8
						Hepatitis B	1
Gesamt	ca. 200	Gesamt	ca. 3217	Gesamt	ca. 3041	Gesamt	123-126

