

# Impfnebenwirkungen

**Brigitte Keller-Stanislawski, 26.03.2004**



**Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**

**[www.pei.de](http://www.pei.de)**



# Infektionsschutzgesetz

*§ 6 Abs. 1 Nr. 3*

Arzt gemäß § 8



Gesundheitsamt



RKI

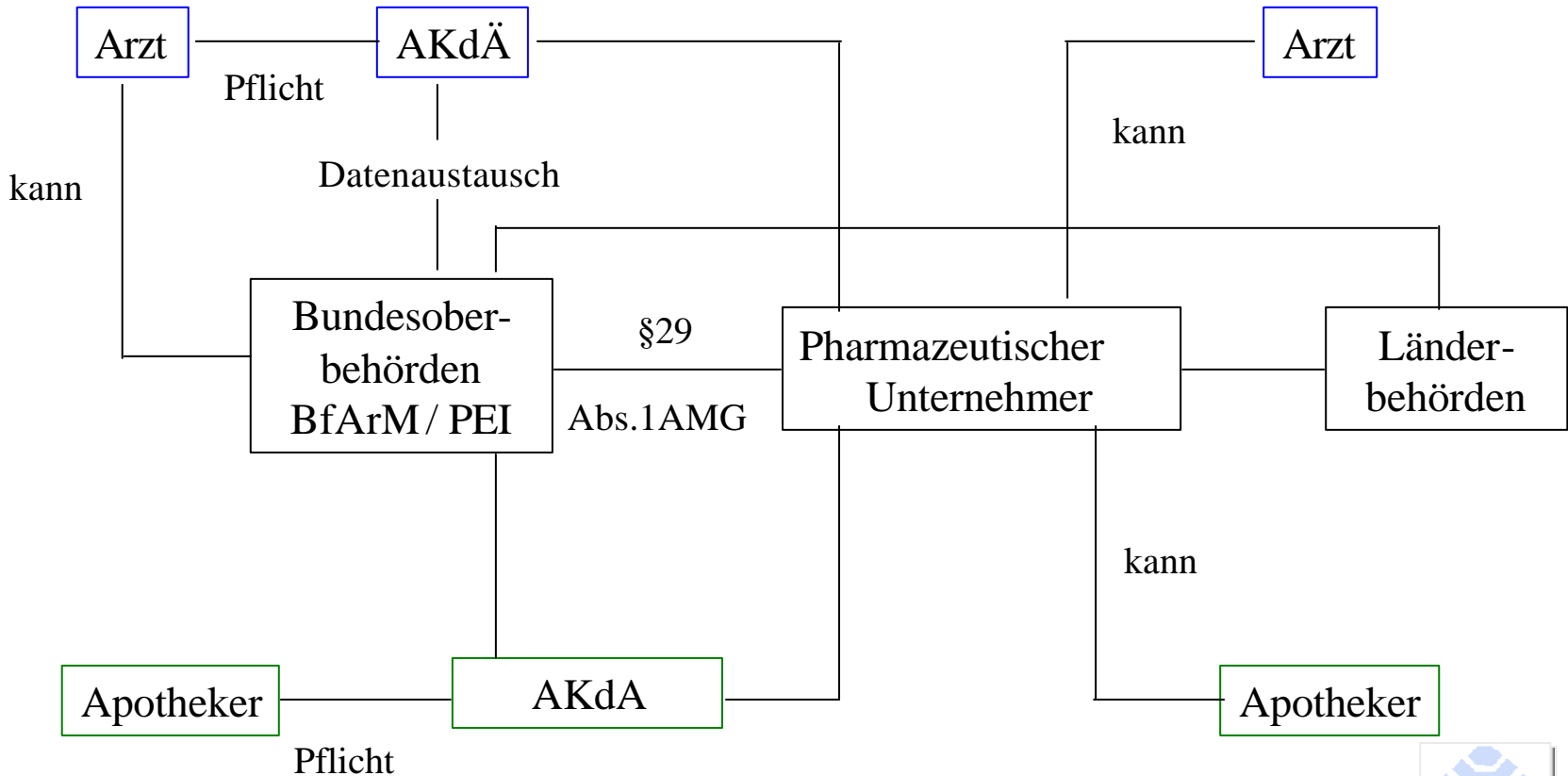
*§ 11 Abs. 2*



# Meldewege

Berufsordnung

Arzneimittelgesetz



# Ziele des IfSG

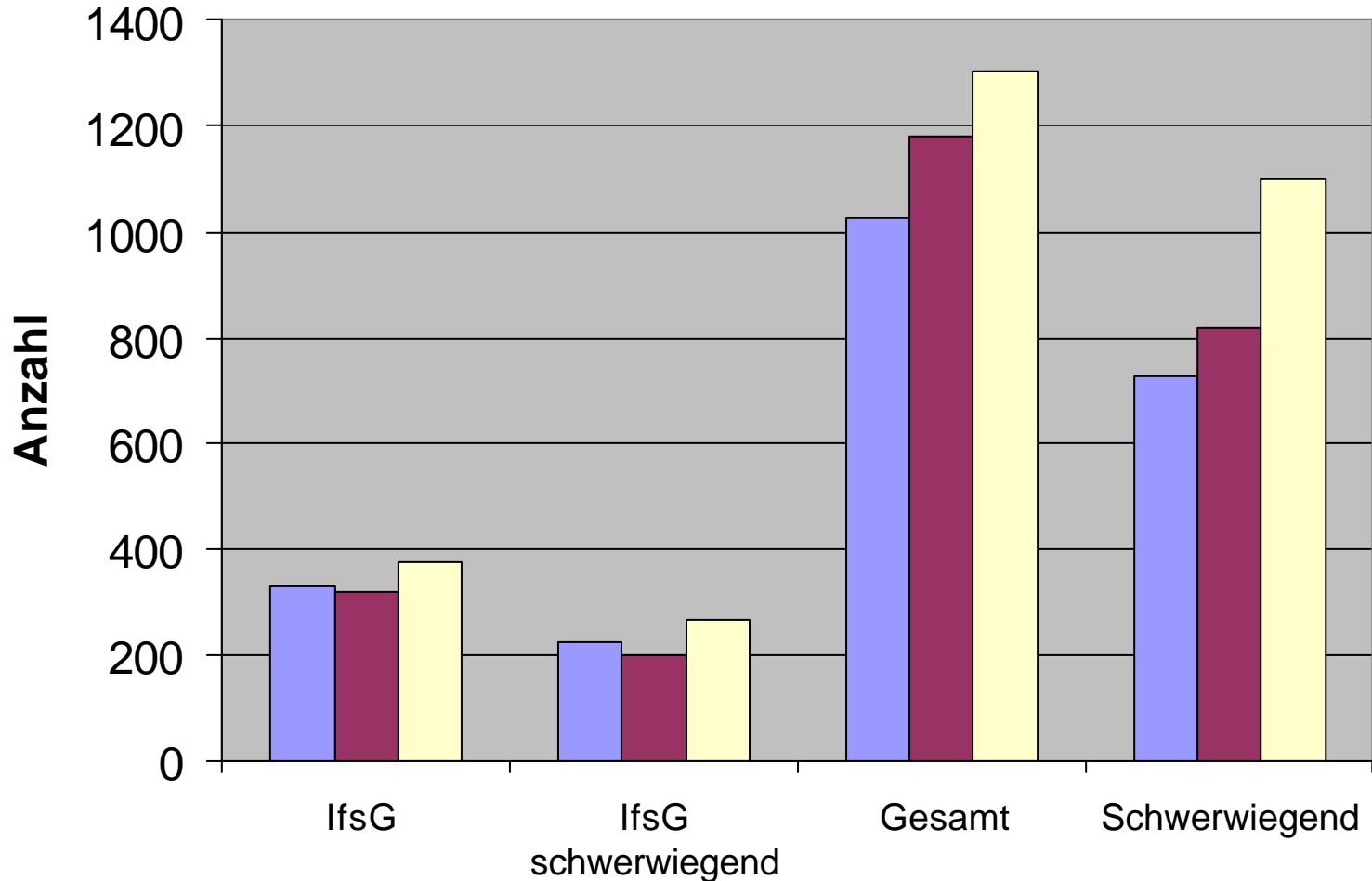
- Einleitung von differentialdiagnostischen Untersuchungen
- Beratung und Hilfestellung der Betroffenen
- Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe durch das PEI.
- Belastbare Aussagen über Häufigkeit und Ursache von Impfkomplicationen



**Nicht meldepflichtig** sind das übliche Ausmaß nicht überschreitende, kurzzeitig vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen sowie die Impfkrankheit bei Viruslebendimpfung.



# Anzahl der Meldungen an das PEI 2001-2003



# Schweregrad und Häufigkeit von Impfreaktionen

(nach Ute Quast et al. 1997)

Reaktionen	Häufigkeit	Bemerkung	Beispiel
Impfreaktion	%	Vor Zulassung	Lokalreaktion
Impfkrankheit	%	Vor Zulassung	Impfmasern
Impfkomplikation			
1. Vorübergehende Erkrankung	‰ und kleiner	Fraglich in klein. Prüfungen	Thrombozytopenie Masernimpfung
2. bleibende Schäden	1: 1 Mio.	Spontan	GBS nach Influenzaimpfung



# Lokalreaktionen nach Impfung

Symptom	Intervall p.v.	Dauer	Reaktionstyp	Vergehensweise
Rötung, Schwellung, Schmerzen	6 – 48 h	1 – 3 d	Typ III-Reaktion Adsorbens/ Impfantigenkomplex	Weiterimpfen
Knötchen, Granulom	6 – 48 h	Länger	Fremdkörperreaktion Adsorbens	Weiterimpfen
Abszess	d		Bakterielle Kontamination	Steril arbeiten
Rötung, Juckreiz, Schmerzen	1 – 3 d	3 – 7 d	Typ IV Allergie z.B. auf Thiomersal	Thiomersal-freie Impfstoffe





# Systemische Reaktionen nach Impfungen

Reaktion	Symptome	Intervall	Ursache	Häufigkeit
Fieber	um. 38 °C	Totimpf. 48 h, Lebendimpf. 7 – 14 d p.v.	Interleukine, Endotoxine der Bakterienwand	Bis 45 %, hohes Fieber seltener
Fieberkrämpfe	Schwelle unbekannt	s.o.	Fieber	0 – 1%
Anaphylaxie	Schock	Min- 2 h	Hühnereiweiß, Hilfstoffe, Konservierungsmit- tel, Impfantigen, Stabilisatoren	Rarität
Anaphylaktoide Reaktion	Schock	Min.	Mediatoren aus Mastzellen, i.v. Gabe	Rarität



# Systemische Reaktionen nach Impfungen

Reaktion	Symptome	Intervall	Ursache	Häufigkeit
HHE	Kollaps, Hypotonie, Unterkühlung	Stunden	Verstärktes Ansprechen auf Zytokine	1/1000 – 1/100000
ALTE, Apnoea	Apnoea , Muskeltonusverä nderung, Veränderung der Hautfarbe	Stunden	?	Frühgeborene im Prozentbereich nach DTP, Hib
Schrilles Schreien	Ungewöhnliches, über Stunden anhaltendes Schreien	Stunden	?	Promillebereich
Vorgewölbte Fontanelle		Stunden	?	Promillebereich



# Systemische Reaktionen nach Impfungen

Erkrankungen	Intervall	Ursache	Häufigkeit
Arthritis, Arthralgie	d- wk	Rötelnviren, Immunkomplexe	Röteln 13 – 15 % HBV bis 1 %
Thrombopenie	3 – 40 d		MMR- Impfung ca. 1/30 000
Vaskulitis	4 –10 d	Immunkomplexe	Einzelfälle: Influenzaimpfung, HBV, Rubella, Mumps, DT, Polio
Nephrotisches Syndrom	?	Immunkomplexe	Einzelfälle, MenC



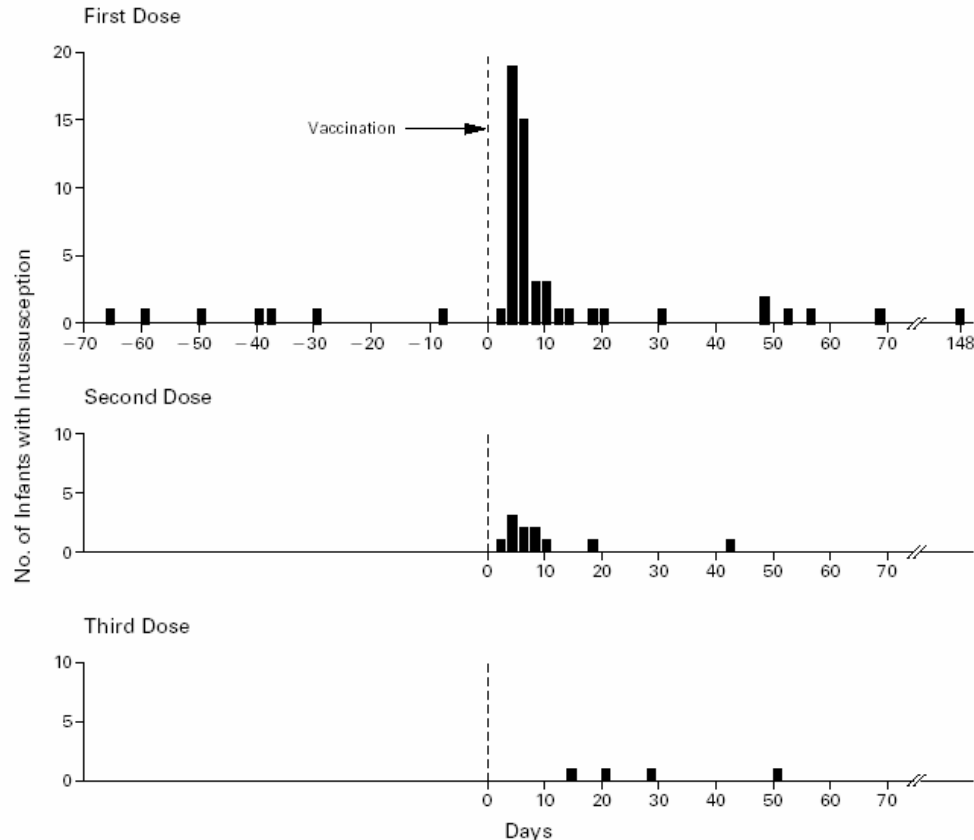
# Systemische Reaktionen nach Impfungen

Erkrankungen	Intervall	Ursache	Häufigkeit
Neurolog. Erkrankungen	5- 42 d ?	?	Ungeklärt
Aseptische Meningitis	7-30 d	Befall mit Impfvirus	1: 1 Mio
GBS	5-42 d	Autoantikörper gegen Myelin	Influenza, HBV, DT, Polio, Mumps, Röteln
Diabetes mellitus Typ 1, LE, RA, etc	?	?	Ungeklärt
Asthma bei Kindern	?	IgE- potenzierende Effekte???	Kein Risiko für DTPw; MMR, Polio, inkonsistente Ergebnisse für HBV und HIB



# Rotavirus-Impfstoff

## Tetravalent rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (RRV-TV)



**Figure 1.** Interval between Vaccination with RRV-TV and Intussusception in 74 Infants.

Intussusception occurred before the first dose of RRV-TV in seven infants. In 52 infants, intussusception occurred at some time after the first dose of RRV-TV but before any subsequent dose; after intussusception, 27 of these 52 infants (52 percent) received one or two additional doses of RRV-TV. In 11 infants, intussusception occurred after the second dose; 4 of them (36 percent) received a subsequent dose of RRV-TV. In four other infants, intussusception occurred after the third dose of RRV-TV. Each infant is shown only once.



# Expertensitzungen im Paul-Ehrlich-Institut FSME-Impfung und neurologische Nebenwirkungen

## 1. Expertensitzung am 28.11.1989

UE	Fälle [n]	Falsche Diagnose	Kausalität			
			gesichert	wahr- scheinlich	möglich	zweifelhaft
Neuritis	24	2	2	1	17	2
Meningitis	24	14	0	0	7	3
Enzephalitis	12	1	0	0	8	3
Krampfanfall	12	0	0	0	2	10

## 2. Expertensitzung am 17.12.1993

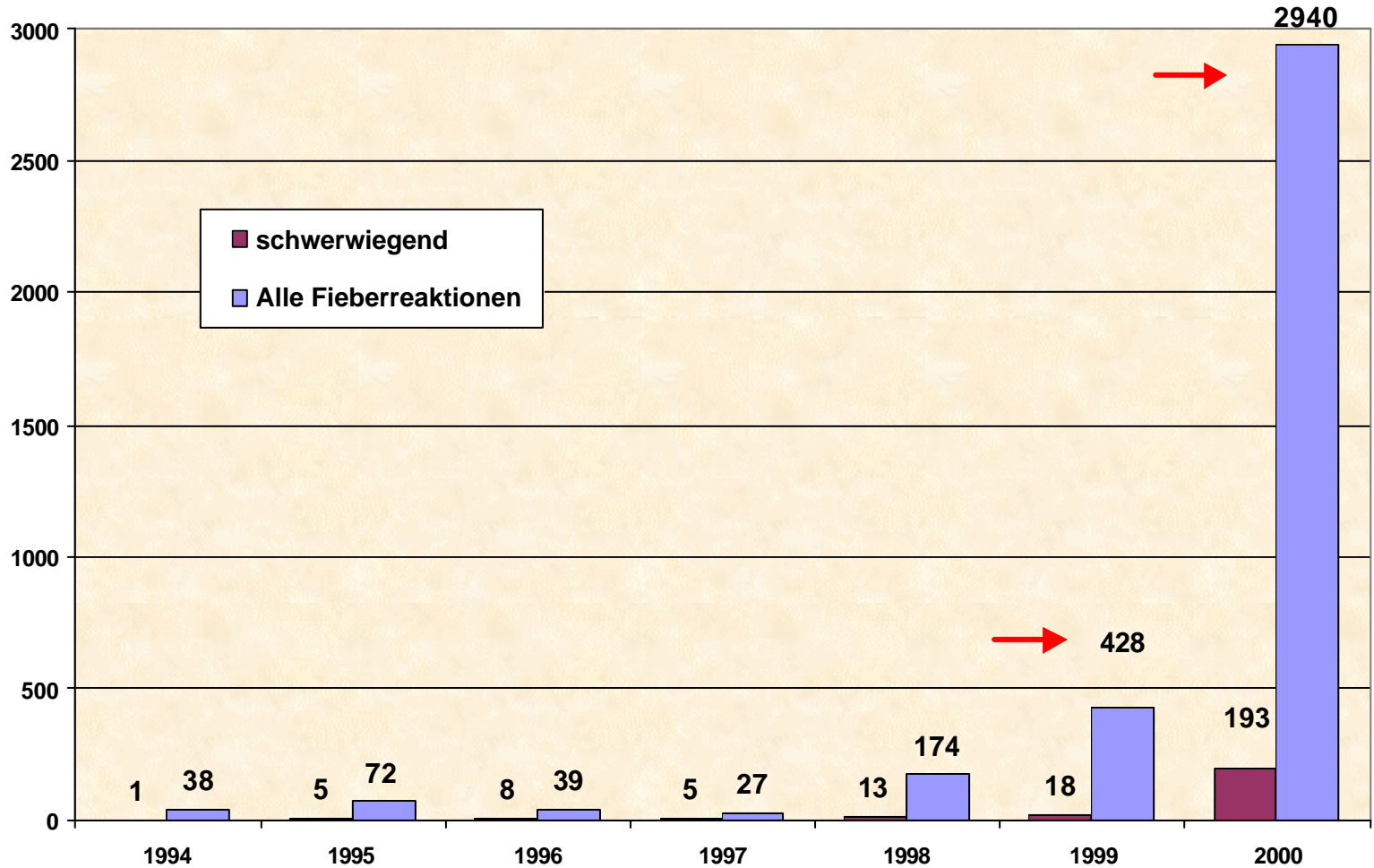
Begutachtet wurden nochmals 24 ausgewählte Verdachtsfälle

Am 4.1.1990 :

*„In sehr seltenen Fällen treten nach der Impfung Nerven- und Hirnentzündungen unterschiedlichen Schweregrades auf“.*



# Fieber nach FSME-Impfung Deutschland 1994 - 2000



# Auswahl epidemiologischer Studien Hepatitis B- Impfung und MS

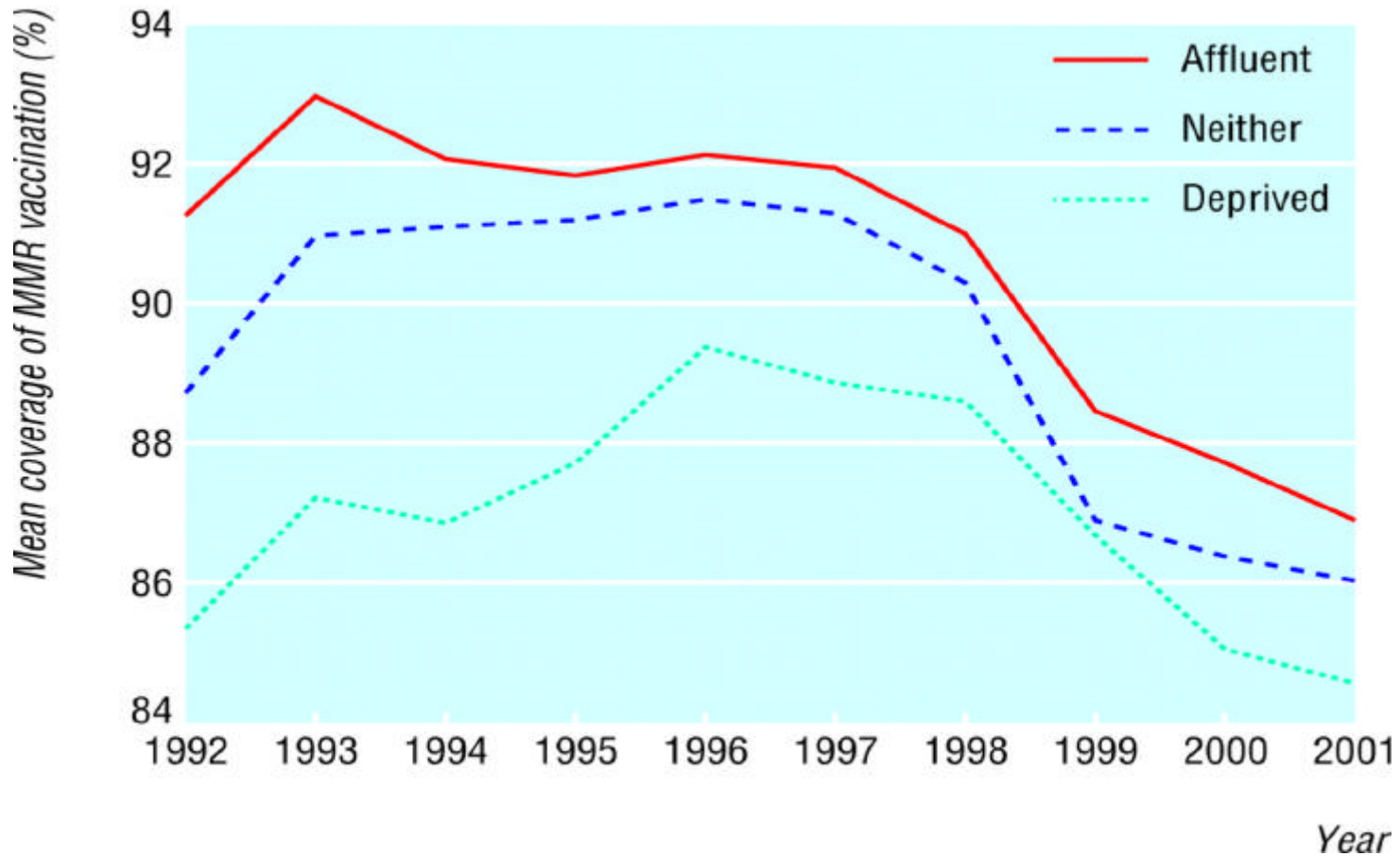
Autor	Studie		N		Ergebnis	
			Geimpft	Kontrolle/Un- geimpft	Zeitinter- vall p.v.	RR/*OR (95 % CI)
Zipp 1999	Kohorte	USA	Ca. 27000	Ca.107000	bis 6 Mo	1,3 (0,4 –4,8)
Fourrier 1999	Fall- Kontrolle	Frankreich	242	407	bis 2 Mo	1,4 (0,4 – 4,5)
Abenheim 1999	Fall- Kontrolle	UK, GPRD	520	2505	bis 2 Mo	1,4* (0,8- 2,4)
Ascherio, 2001	Nurses Cohort	USA	> 300	➤ 300 Kranke ➤ >1600 Gesunde	beliebig	0,9* (0,5-1,6)
VACCIMUS 2001	Fall- Kontrolle	Fr, eigene Kontrolle N= 643	0.6 %	0,9 %*	2 Mo	0,67 (0,2-2,17)





# Masern-Impfrate in UK

(Middleton E et al BMJ, 2003)



MMR Impfung und Autismus  
Retrospektive Kohorten Studie in Dänemark  
1991-1998 (Madson et al. NEJM, 2002)

---

<b>Impfung</b>	<b>Personen- Jahre</b>	<b>Fälle</b>	<b>Adjustiertes RR (95 %CI)</b>
Gesamt	2 129 864	316	
Keine Impfung	482 360	53	1
Impfung	1 647 504	263	<b>0,92 (0,68-1,24)</b>

---



# UAW-Verdachtsfälle nach Masern(MMR)-Impfung 2001-2002 an das PEI (N= 191 Meldungen)

UAW-Symptomatik / Diagnose	Anzahl Fälle > 1
Febrile Allgemeinreaktionen	60
Davon Fieberkrämpfe	25
Thrombozytopenie	21
„Impfkrankheit“	20
Allerg/ anaphylakt. Reaktion	11
Urtikarielle Exantheme	10
Übelkeit , Erbrechen, Bauchschmerzen	6
Lokale Reaktionen	6
Paresen	6
Diabetes mellitus Typ 1	6
Aseptische Meningitis	4
Afbrile Krampfanfälle	5
GBS	4
Arthralgie	3
Encephalitis	3
Erythema exsudativum multiforme	3
Cerebelläre Ataxie	2
Gianotti-Crosti-Syndrom	2



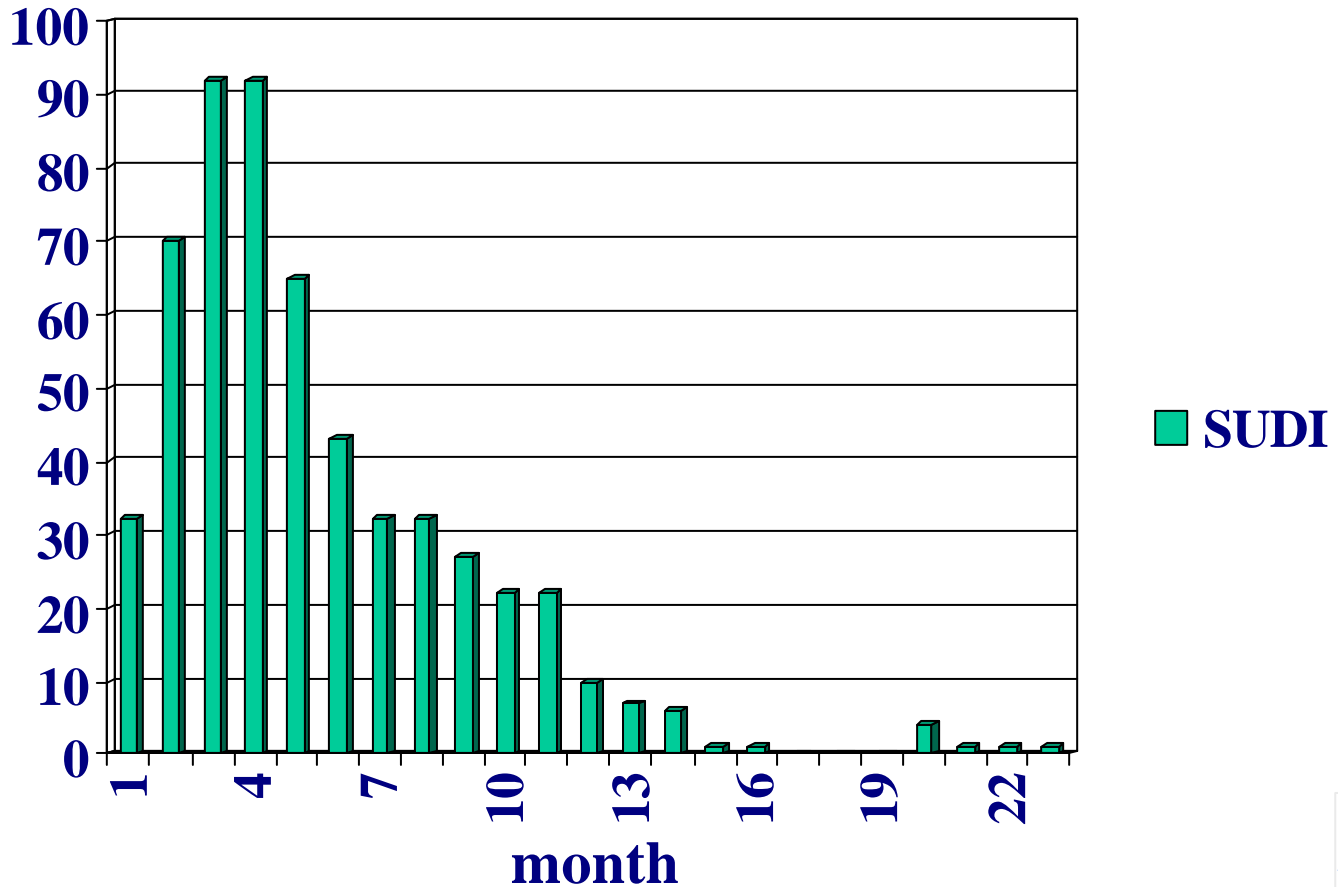
# Diabetes Typ 1 und Impfungen

Autor	Land	Studienart	Impfstoff	Ergebnis
Dahlquist 85	Sw	Kohorte	BCG	n.s.
Pareni 97	Ca	Fall-Kontrolle	BCG	OR 1,09 (0,62 – 1.91)
Bloom 91	Sw	Fall-Kontrolle	BCG, T, P, MR	n.s., M:(0,75, 0,55 – 1,00)
Hyöty 93 Hiltunen 99	Fi	Kohorte	MMR	n.s.
Heijbel 97	Sw	Kohorte	Pertussis	n.s.
Graves 99	USA	Fall-Kontrolle vor und nach 9 Mo (Alter)	HBV, Hib, DTP, Polio	HBV: 40 vs. 37 % Hib: 72 vs. 61 %, DTP, Polio , p> 0,05
Karvonen 99	Fi	Kohorte	Hib	Kein Zusammenhang



# Distribution of SUDI cases in first two years of life (von Kries 2003)

Number



# Daten des Statistischen Bundesamtes

## Lebendgeburten und plötzlicher unerwarteter Tod in den ersten beiden Lebensjahren

year	Livebirths	SIDS	(non-SIDS) SUDI ( < 1 year)	SUDI (1 - < 2 years)
1998	785 034	602	82	35
1999	770 744	507	61	42
2000	766 999	482	111	42
2001	734 475	429	111	33
2002	724 672	n. n.	n. n.	n. n.

SIDS = R 95 in ICD 10 ( # 798.0 in ICD 9)

SUDI = R 96: plötzlicher Tod ungeklärter Ursache + R 98: Tod ohne Anwesende + R 99 ungeklärte Todesursachen

# Ungeklärte Todesfälle nach Impfstoff A

## November 2000 – Juni 2003 (DE)

ID-No.	Tag der Impfung	Alter zum Zeitpunkt des Todes (mo)	Zeit seit der Impfung (d)	Kodiert als
5408-2000	16.11.2000	23	< 1	SUDI ; Hirnödem
1120-2003	26.02.2003	17	< 1	SUDI ; Hirnödem, Pericarderguss
2242-2001	26.04.2001	12	< 2	SIDS; geringes Hirnödem
3611-2003	30.05.2001	7	5	SIDS
3088-2003	13.02.2002	7	1	SID; Hirnödem
6310-2002	24.06.2002	5	< 1	SUDI ; Hirnödem
2856-2002	22.04.2002	4	< 1	SIDS, Hirnödem
5409-2000	17.11.2002	4	< 1	SUDI
3089-2003	20.01.2001	4	2	SIDS; Hirnödem, Otitis media
3463-2001	11.06.2001	3	< 1	SIDS
2679-2002	23.04.2002	3	< 1	SIDS



# Ungeklärte Todesfälle nach Impfstoff B

## November 2000 – Juni 2003 (DE)

ID-No.	Tag der Impfung	Alter zum Zeitpunkt des Todes	Intervall zw. Impfung u. Tod (d)	Kodiert als
2050-2003	07.05.2003	21	13	SUDI
3610-2003	19.08.2001	6	2	SIDS
614-2003	27.01.2003	4	2	SUDI, virale Pneumonie
2680-2002	16.04.2002	4	< 1	SUDI ; Hirnödem
3612-2003	14.06.2001	4	7	SIDS
2485-2001	17.05.2001	3	3	SIDS
7967-2001	03.12.2001	2	4	SUDI
2868-2003	16.12.2000	2	5	SIDS





# Schlussfolgerungen

- Die höchste SIDS Inzidenz fällt zeitl. mit dem Impfalter zusammen
- Im zeitl. Zusammenhang mit Kinderimpfungen ist koinzident mit Meldungen über SIDS zu rechnen
- In epidemiologischen Studien konnte bislang kein Zusammenhang zwischen SIDS und Kinderimpfungen gezeigt werden
- Weitere Untersuchungen werden derzeit geplant oder durchgeführt

