

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Professor Dr. D. Reinhardt

**Schwere unerwünschte Ereignisse nach Impfungen  
- Koinzidenz versus Kausalität.  
Evidenzbasierte Analyse der STIKO-empfohlenen Impfungen zur  
Grundimmunisierung im Kindes- und Jugendalter.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Lucia Gerstl**

aus

Passau

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Bogner  
Prof. Dr. H. D. Nothdurft  
Prof. Dr. Dr. J. Heesemann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. J. Liese

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2005

*Meinen Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>15</b>
<b>3. Material und Methode</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Art der Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Auswahl der Impfungen</b>	<b>16</b>
<b>3.3. Auswahl der schweren unerwünschten Ereignisse nach     Impfungen</b>	<b>17</b>
3.3.1. Auswahl über Fachliteratur	19
3.3.2. Auswahl nach gefundener Studienzahl in PubMed	20
3.3.3. Auswahl nach den Aufnahmekriterien „schwerwiegend“ und „selten“	22
3.3.4. Endgültige Auswahl	23
3.3.5. Allgemeine Bemerkung	24
<b>3.4. Literaturrecherche</b>	<b>25</b>
<b>3.5. Zeitraum der Evaluation</b>	<b>25</b>
<b>4. Diphtherie / Tetanus / Pertussis</b>	<b>26</b>
<b>4.1. Diphtherie</b>	<b>26</b>
4.1.1. Ätiologie	26
4.1.2. Epidemiologie	26
4.1.3. Klinik	26
4.1.4. Therapie	28
4.1.5. Immunisierung	28
4.1.6. Impfraten	28
4.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Diphtherie-Impfung	29
<b>4.2. Tetanus</b>	<b>31</b>
4.2.1. Ätiologie	31
4.2.2. Epidemiologie	31
4.2.3. Klinik	31
4.2.4. Therapie	33
4.2.5. Immunisierung	33
4.2.6. Impfraten	33

4.2.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Tetanus-Impfung	34
<b>4.3. Pertussis</b>	<b>36</b>
4.3.1. Ätiologie	36
4.3.2. Epidemiologie	36
4.3.3. Klinik	37
4.3.4. Therapie	38
4.3.5. Immunisierung	38
4.3.6. Impfraten	39
4.3.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Pertussis-Impfung	40
<b>4.4. DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen</b>	<b>43</b>
4.4.1. Studienergebnisse	43
4.4.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	51
4.4.3. Diskussion	57
<b>5. Poliomyelitis-Impfung</b>	<b>60</b>
<b>5.1. Poliomyelitis</b>	<b>60</b>
5.1.1. Ätiologie	60
5.1.2. Epidemiologie	60
5.1.3. Klinik	60
5.1.4. Therapie	62
5.1.5. Immunisierung	62
5.1.6. Impfraten	62
5.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Poliomyelitis-Impfung	63
<b>5.2. DTP-Impfung / Polio-Impfung und Sudden Infant Death Syndrome</b>	<b>65</b>
5.2.1. Studienergebnisse	65
5.2.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	73
5.2.3. Diskussion	78
<b>6. Hexavalente Impfstoffe und SIDS</b>	<b>81</b>
<b>7. Haemophilus influenzae Typ b-Impfung</b>	<b>83</b>
<b>7.1. Haemophilus influenzae</b>	<b>83</b>
7.1.1. Ätiologie	83
7.1.2. Epidemiologie	83
7.1.3. Klinik	83

7.1.4. Therapie	85
7.1.5. Immunisierung	85
7.1.6. Impfraten	86
7.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Hib-Impfung	86
<b>7.2. Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>88</b>
7.2.1. Studienergebnisse	88
7.2.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	93
7.2.3. Diskussion	98
<b>8. Hepatitis B-Impfung</b>	<b>100</b>
<b>8.1. Hepatitis B</b>	<b>100</b>
8.1.1. Ätiologie	100
8.1.2. Epidemiologie	100
8.1.3. Klinik	101
8.1.4. Therapie	102
8.1.5. Immunisierung	102
8.1.6. Impfraten	103
8.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Hepatitis B-Impfung	103
<b>8.2. Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose</b>	<b>105</b>
8.2.1. Studienergebnisse	105
8.2.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	112
8.2.3. Diskussion	117
<b>9. Mumps / Masern / Röteln-Impfung</b>	<b>121</b>
<b>9.1. Mumps</b>	<b>121</b>
9.1.1. Ätiologie	121
9.1.2. Epidemiologie	121
9.1.3. Klinik	121
9.1.4. Therapie	123
9.1.5. Immunisierung	123
9.1.6. Impfraten	123
9.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Mumps-Impfung	123
<b>9.2. Masern</b>	<b>126</b>
9.2.1. Ätiologie	126
9.2.2. Epidemiologie	126
9.2.3. Klinik	126

9.2.4. Therapie	128
9.2.5. Immunisierung	128
9.2.6. Impfraten	128
9.2.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Masern-Impfung	129
<b>9.3. Röteln</b>	<b>131</b>
9.3.1. Ätiologie	131
9.3.2. Epidemiologie	131
9.3.3. Klinik	131
9.3.4. Therapie	132
9.3.5. Immunisierung	133
9.3.6. Impfraten	133
9.3.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Röteln-Impfung	134
<b>9.4. MMR-Impfung und aseptische Meningitis</b>	<b>136</b>
9.4.1. Studienergebnisse	136
9.4.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	142
9.4.3. Diskussion	147
<b>9.5. MMR-Impfung und Krampfanfälle</b>	<b>149</b>
9.5.1. Studienergebnisse	149
9.5.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	154
9.5.3. Diskussion	157
<b>9.6. MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>159</b>
9.6.1. Studienergebnisse	159
9.6.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	164
9.6.3. Diskussion	168
<b>9.7. MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen</b>	<b>170</b>
9.7.1. Studienergebnisse	170
9.7.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	176
9.7.3. Diskussion	179
<b>9.8. MMR-Impfung und Autismus</b>	<b>180</b>
9.8.1. Studienergebnisse	180
9.8.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	188
9.8.3. Diskussion	193
<b>10. Thiomersal und Autismus</b>	<b>196</b>

<b>11. Zusammenfassung</b>	<b>197</b>
<b>12. Literaturverzeichnis</b>	<b>201</b>
<b>13. Anhang</b>	<b>228</b>
<b>13.1. Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse nach         Impfungen</b>	<b>228</b>
<b>13.2. Stichwörter für die Literaturrecherche über Pubmed</b>	<b>231</b>
<b>13.3. Angaben zum zeitlichen Rahmen der Literaturrecherche</b>	<b>232</b>
<b>13.4. Verzeichnis der Tabellen</b>	<b>233</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

aP	azelluläre Pertussiskomponente
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BPSU	British Pediatric Surveillance Unit
CDD	childhood development disorder
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DNA	deoxyribonucleic acid
DT	Diphtherie, Tetanus
DTaP	Diphtherie – Tetanus – azellulärer Pertussis Kombinationsimpfstoff
DTP	Diphtherie, Tetanus, Pertussis
DTPw	Diphtherie – Tetanus – Pertussis (whole cell=Ganzkeim) Kombinationsimpfstoff
et al.	et alii
EMA	European Agency for Evaluation of Medicinal Products
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GIT	Gastrointestinaltrakt
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelliläres Karzinom
Hep B	Hepatitis B
HHE	hypotone hyporesponsive Episode
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IOM	Institute of Medicine
IPV	inaktivierte Polio-Vakzine
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KI	Konfidenz Intervall
MCV	measles containing vaccine
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report

MMR	Mumps, Masern, Röteln
Mo.	Monat
MS	Multiple Sklerose
n.a.	nicht anwendbar
OR	odds ratio
RNA	ribonucleic acid
RK	Rank Korrelationskoeffizient
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SIDS	sudden infant death syndrome
SLE	systemischer Lupus erythematoses
s.o.	siehe oben
SPC	Summary of Product Characteristics
SSPE	Subakut Sklerosierende Panenzephalitis
STIKO	Ständige Impfkommission
s.u.	siehe unten
SUD	sudden unexpected death
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TBE	tick-born encephalitis
Th	T-Helferzelle
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
usw.	und so weiter
uvm.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
VSD	Vaccine Safety Datalink
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Sind Impfungen wirklich notwendig oder gefährden sie die gesunden Kinder durch ihre möglichen Nebenwirkungen stärker als die Krankheit, gegen die geimpft wird?

Die Empfehlungen für die jeweilige Impfung – in Deutschland gibt es keine Impfpflicht – spricht die STIKO aus. Hinter dem Namen STIKO verbirgt sich die Ständige Impfkommission, ein Expertengremium mit Sitz am Robert Koch-Institut in Berlin, das sich mit allen wichtigen Impffragen auseinandersetzt und die neuesten Erkenntnisse und Empfehlungen in regelmäßigen Abständen im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Institutes veröffentlicht. Die STIKO ist es auch, die in ihren Impfeempfehlungen für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene allgemein empfohlene Impfungen, sogenannte Standardimpfungen oder Regelimpfungen, von den Indikationsimpfungen unterscheidet (Robert Koch-Institut 2004a).

Zu den Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder und Jugendliche zählen die Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln und, seit Juli 2004 neu im Impfkalendar, die Impfung gegen Varizellen. Hohe Durchimpfungsraten bei diesen Impfungen stellen nicht nur den Schutz des Einzelnen sicher, sondern ermöglichen es, bestimmte Krankheiten zunächst regional und nach geraumer Zeit sogar weltweit zu eliminieren.

Zu den Indikationsimpfungen gehören nicht nur Reiseimpfungen (z.B. Impfung gegen Gelbfieber), sondern auch Impfungen, die bei bestimmten Personen aufgrund eines individuellen Risikos (beruflich oder nicht beruflich) angezeigt sind; Impfungen gegen FSME, Hepatitis A oder Tollwut sind hierfür nur einige Beispiele.

Gerade in den letzten Jahren aber werden die Stimmen der sogenannten Impfgegner, die sich gegen die Empfehlungen der STIKO aussprechen, immer lauter. Durch Veröffentlichungen im Internet, impfkritische Bücher und Veranstaltungen, wird die Gefährlichkeit von Impfungen durch Beispiele schwerwiegender Impfschäden unterstrichen und der große Nutzen der Impfungen für die Pharmaindustrie herausgestellt.

In Frankreich beschäftigt zur Zeit v.a. die Frage nach einem möglichen Kausalzusammenhang zwischen der Hepatitis B Impfung und dem Auftreten von Multipler Sklerose die Öffentlichkeit. Fallberichte über eine eventuelle ursächliche Rolle der Hepatitis B Impfung in der Ätiologie der Multiplen Sklerose führte dazu,

dass, entgegen der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation das Hepatitis B-Impfprogramm an den französischen Schulen 1998 gestoppt wurde (Jefferson 2001; Hall 1999). Gerade auch Schadensersatzleistungen von Pharmafirmen an Patienten mit Multipler Sklerose, die „möglicherweise“ durch die Hepatitis B Impfung hervorgerufen wurde, erhärteten den Verdacht eines Kausalzusammenhanges zwischen Impfung und Erkrankung (Durand de Bousingen 2001).

Kann die Masernimpfung zu Erkrankungen wie Morbus Crohn oder Autismus führen? Vor allem in England führten Wakefields Fallbeschreibungen über Kinder mit chronischer Enterocolitis und Entwicklungsstörungen nach Masernimpfung zu großer Besorgnis und ließen die Impfraten in England sinken (Wakefield 1998; Nicoll 1998). Auch in Deutschland gibt es die Angst vor möglichen Impfschäden zu. „Kann Impfen für Kinder gefährlich sein?“ fragt die Welt am Sonntag stellvertretend für all die Eltern, die sich vor möglichen Impfkomplicationen viel mehr fürchten als vor der Krankheit, gegen die geimpft wird (Boeddeker 1999). Weitaus gefährlicher seien die Krankheiten mit ihren möglichen, teils schwerwiegenden Komplikationen, betont ein Vertreter der STIKO gegenüber der Bild am Sonntag. Die Öffentlichkeit zeigt sich jedoch nicht beruhigt. Die Frankfurter Allgemeine Zeitung berichtet von „Großen Lücken beim Impfschutz“ die zu einer „Gefährdung von Erwachsenen und Jugendlichen führen“ (FAZ 2000). „Eine gewisse Angst vor Impfungen ist (aber) weit verbreitet“ (FAZ 2000). Diese Angst vor möglichen Impfkomplicationen geht sogar so weit, dass sich, mit Vorbild England, in Deutschland ein neuer Gesundheitstrend entwickelt: anstelle die Kinder vom Arzt impfen zu lassen, feiert man sogenannte Masern-Partys (Klein 2000). Manchen scheinen die Kinderkrankheiten Masern, Mumps oder Röteln harmloser als die entsprechende Impfung dagegen.

Wie groß ist die Gefahr, die von Impfungen ausgeht tatsächlich? Kann man es noch verantworten, gesunde Kinder zu impfen und sie der Gefahr möglicher Impfkomplicationen auszusetzen, bzw. wie kann beurteilt werden, ob das entsprechende schwere unerwünschte Ereignis tatsächlich kausal durch die Impfung verursacht wurde? In diesem Zusammenhang ist es entscheidend, die echte Kausalität von einer Koinzidenz abzugrenzen.

Bei der Koinzidenz fallen zwei Ereignisse zufällig zeitlich zusammen, ohne jedoch in einem kausalen Zusammenhang zu stehen. Jedes der Ereignisse würde auch ohne das andere Ereignis auftreten, sie sind unabhängig voneinander.

Die Kausalität impliziert, dass das eine Ereignis von einem vorausgehenden Ereignis verursacht wurde. Ohne das vorausgehende Ereignis würde das zweite Ereignis nicht eintreten.

Wie kann man in der epidemiologischen Beweisführung einen echten kausalen Zusammenhang zweier Ereignisse, eine tatsächliche Kausalität von einer Koinzidenz abgrenzen? Eindeutige Kriterien, deren Erfüllung ausreicht, um einen Kausalzusammenhang zu beweisen, gibt es nicht (Rothman 1998). Jedoch können solche Kriterien eine wichtige Hilfestellung bei der Beurteilung einer möglichen Kausalität zweier Ereignisse darstellen. Eine in der epidemiologischen Arbeit häufig verwendete Liste von Kriterien, die die Überprüfung eines möglichen Kausalzusammenhanges zweier Ereignisse erleichtern soll, wurde im Jahr 1969 von Hill aufgestellt. Er schlägt vor, anhand von folgenden neun Kriterien eine kausale von einer nicht kausalen Beziehung zu unterscheiden:

1. „strength“: ein „starker“ Zusammenhang ist wahrscheinlicher ein kausaler Zusammenhang als ein „schwacher“
2. „consistency“: ein Zusammenhang zweier Ereignisse wird bei verschiedenen Populationen unter unterschiedlichen Umständen wiederholt beobachtet
3. „specificity“: ein Ereignis führt lediglich zu einem einzigen Effekt, nicht zu mehreren
4. „temporality“: es besteht die Notwendigkeit, dass das ursächliche Ereignis dem erzielten Effekt eine bestimmte Zeit vorausgeht
5. „biologic gradient“: es besteht eine unidirektionale Dosis-Wirkung-Beziehung, eine höhere Dosis führt zu einer größeren Wirkung
6. „plausibility“: biologische Plausibilität
7. „coherence“: die Interpretation einer Ursache-Wirkung-Beziehung passt zu früheren Erkenntnissen über einer bestimmten Erkrankung
8. „experimental evidence“: z.B. Beweise durch Tierversuche
9. „analogy“: bestenfalls liefern Analogien mehrere Hypothesen über den untersuchten Zusammenhang

Keines dieser neun Kriterien kann allerdings einen eindeutigen Beweis für oder gegen einen Kausalzusammenhang zweier Ereignisse erbringen, das Nicht-Erfüllen eines Kriteriums schließt, mit Ausnahme des zeitlichen Zusammenhanges, eine Kausalität keineswegs aus.

Wenn diese neun Kriterien nicht ausreichen, wie kann dann eine Kausalität zwischen einer Impfung und einem schweren unerwünschten Ereignis von einer Koinzidenz

der beiden Ereignisse unterschieden werden? Die Ergebnisse wissenschaftlich durchgeführter Studien scheinen die einzige objektive Diskussionsgrundlage zu bieten und können mit Hilfe von sogenannten Evidenzkriterien (siehe „2. Zielsetzung“, S.15) in ihrer Aussagekraft noch weiter beurteilt und bewertet werden. Mit dem Vorwurf, dass Ergebnisse solcher Impfstudien zugunsten von Pharmafirmen verfälscht sein könnten, werden diese von einigen Impfgegnern nicht anerkannt. All diejenigen, die Studienergebnissen so misstrauisch gegenüberstehen, wird die vorliegende Arbeit in ihrer Meinungsbildung nicht weiterbringen, den anderen jedoch gewähren die folgenden Ausführungen interessante Einblicke in die zum Thema „Schwere unerwünschte Ereignisse nach Impfungen“ durchgeführte Studien.

## 2. Zielsetzung

Hauptziel dieser Arbeit ist es, verschiedene Assoziationen zwischen den von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps und Röteln, und schweren unerwünschten Ereignissen nach einer Impfung anhand von Studienergebnissen zusammenzustellen und auf ihre Stichhaltigkeit zu überprüfen. Um die Aussagekraft der einzelnen Studien, die sich mit der Frage nach Kausalität oder Koinzidenz zwischen Impfung und schwerem unerwünschten Ereignis beschäftigen, besser beurteilen zu können, werden die einzelnen Studien nach sogenannten Evidenzkriterien bewertet. Das „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ stellt fünf „levels of evidence“ auf, denen die verschiedenen Reviews und Studien je nach Design zugeordnet werden können (Phillips 2001)

Nach Auswertung und Beurteilung der einzelnen Studien soll die Frage der Kausalität zwischen einer bestimmten Impfung und einem schweren unerwünschten Ereignis beantwortet werden.

Ein weiteres Ziel ist es, die Krankheit, gegen die geimpft wird, vorzustellen und in einer Gegenüberstellung von Komplikationen der Erkrankung, bekannten Nebenwirkungen der Impfung und postulierten schweren unerwünschten Ereignissen nach der Impfung dem Arzt eine Diskussionsbasis bei der Impfaufklärung zu verschaffen.

### **3. Material und Methode**

#### **3.1. Art der Arbeit**

Um die Frage nach der Kausalität oder Koinzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse nach Impfungen umfassend zu beantworten, wird in folgenden Ausführungen über die Erstellung eines systematischen Reviews hinaus durch Bewertung der einzelnen Studien anhand der vom „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ aufgestellten „Levels of Evidence“ eine noch bessere Beurteilung der Studienlage ermöglicht. Tabellarische Übersichten garantieren dem Leser einen detaillierten, aber kompakten Überblick über Studienart, Evidenzgrad und Studienergebnissen.

Nicht nur die Bearbeitung der Studien zu SUE nach Impfungen, sondern auch die detaillierte Besprechung der Krankheit, gegen die geimpft wird, wichtige Hinweise zur Epidemiologie, Impfraten, Immunisierung und anerkannten unerwünschten Ereignisse nach der Impfung verschaffen eine fundierte Basis für eine verantwortungsvolle Impfaufklärung.

#### **3.2. Auswahl der Impfungen**

Besprochen werden in dieser Arbeit alle von der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) für Kinder empfohlenen Regelimpfungen, also Impfungen zum Schutz gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis B, Poliomyelitis, Masern, Mumps und Röteln. Bei der Impfung gegen Poliomyelitis wird nur der zur Zeit verwendete Totimpfstoff (IPV) behandelt, da die orale Poliomyelitisimpfung mit dem Lebendimpfstoff in Deutschland von der STIKO „wegen des – wenn auch sehr geringen – Risikos einer vakzineassoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP)“ nicht mehr empfohlen wird (Robert Koch-Institut 2001a) .

Die Impfung gegen Varizellen wurde erst im Juli 2004 von der STIKO zur allgemein empfohlenen Impfung erklärt, zu einem Zeitpunkt, an dem die Auswahl der Impfungen bereits abgeschlossen war (Robert Koch-Institut 2004a).

Indikationsimpfungen (z.B. gegen FSME, Pneumokokken) wurden nicht berücksichtigt.

### 3.3. Auswahl der schweren unerwünschten Ereignisse nach Impfungen

In vorliegender Arbeit sollen schwere und seltene unerwünschte Ereignisse nach Impfungen besprochen werden, die in einem zeitlichen Zusammenhang zur Impfung beobachtet wurden, bei denen aber ein Kausalzusammenhang nicht bewiesen ist. Leichte Impfreaktionen, wie z.B. Rötung und Schwellung an der Einstichstelle wurden nachfolgend nicht berücksichtigt.

Bezug genommen wurde bei der Differenzierung zwischen leichten und schweren unerwünschten Ereignissen nach Impfung auch auf die „Definition des Verdachtes einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (§6 Abs.1, Nr.3 IfSG)“, wie sie im Berichtsformblatt bei Verdacht auf Impfkomplication vom Paul-Ehrlich-Institut folgendermaßen formuliert wird:

*„Eine namentliche Meldepflicht an das Gesundheitsamt besteht nach §6 Abs.1, Nr.3 IfSG dann, wenn nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und über die nachfolgenden Impfreaktionen hinausgehen.*

*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), Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionären Lymphknoten*
- *oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer „Impfkrankheit“ (1-3 Wochen nach der Impfung), z.B. leichte Parotisschwellung oder ein Masern- bzw. Varizellen ähnliches Exanthem oder kurzzeitige Arthralgien nach der Verabreichung von der auf Basis abgeschwächter Lebendviren hergestellter Impfstoffen gegen Mumps, Masern, Röteln oder Varizellen.*

*Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt.“ (Paul-Ehrlich-Institut a).*

Das Auswahlverfahren der schweren unerwünschten Ereignisse nach Impfungen, das mit Hilfe verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte, wird zunächst in einem Überblick zusammenfassend dargestellt, die einzelnen Auswahlkriterien werden dann in 3.3.1.-3.3.4. ausführlich erörtert.

#### Auswahlverfahren

- Zunächst wurden mit Hilfe von Fachliteratur alle postulierten schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) nach Impfungen zusammengestellt.
- In der weiteren Auswahl wurden alle SUE nach Impfungen nicht weiter berücksichtigt, bei denen das Institute of Medicine einen Kausalzusammenhang zu einer Impfung bereits ausschließt.
- Zu den verbleibenden SUE wurde eine Literaturrecherche über PubMed gestartet. Folgende 3 Einschlusskriterien für die Aufnahme der SUE in die weitere Auswahl mussten erfüllt sein:
  1. Es ist Literatur ab dem Jahr 1990 verfügbar.
  2. Es handelt sich um deutsch- oder englischsprachige Literatur.
  3. Als brauchbare Literatur zählen Fallbeschreibungen, Studien, Reviews oder Metaanalysen.
- Um in die nächste Auswahl aufgenommen zu werden, mussten die SUE die beiden Einschlusskriterien „schwerwiegend“ und „selten“ erfüllen.
- Zuletzt wurden aus den verbliebenen SUE nach Impfungen die 10 mit der größten Aktualität ausgewählt. Die Aktualität richtete sich dabei nach der Anzahl der für das jeweilige SUE von 1995-2000 gefundenen Studien.

### 3.3.1. Auswahl über Fachliteratur

Um zunächst einen Überblick über mögliche Impfkomplicationen zu gewinnen, wurde in folgender Fachliteratur recherchiert und alle dort aufgeführten schweren unerwünschten Ereignisse zusammengestellt (siehe 13.1.):

- *MMWR*, Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions. Sep 6, 1996/ Vol. 45 / No.RR-12 (MMWR 1996)
- *Vaccines*, chapter 49. Safety of Vaccines. Robert T. Chen (Chen1999)
- *Impfreaktionen*. Bewertung und Differentialdiagnose. U.Quast, W. Thilo, R.Fescharek (Quast 1997)
- *Schutzimpfungen 2000*. Herausgeber: H.-J. Schmitt, C. Hülße, W. Raue (Schmitt 1999)
- *Aktuelle Artikel zu SUE nach Impfungen*. Zur Verfügung gestellt von den Firmen Chiron Behring, Aventis Pasteur und SmithKline Becham.

Sowohl in MMWR als auch in Vaccine befindet sich eine Tabelle von Impfreaktionen, zusammengestellt vom Institute of Medicine (MMWR 1996; Chen 1999).

Das Institute of Medicine (IOM) hat unerwünschte Ereignisse nach Impfungen nach ihrer Ursächlichkeit in fünf Kategorien eingeteilt, je nachdem, ob

1. kein Beweis für einen direkten kausalen Zusammenhang
2. nur ein unzureichender Beweis, einen kausalen Zusammenhang anzunehmen oder abzulehnen
3. ein Beweis, der für die Ablehnung eines kausalen Zusammenhangs spricht
4. ein Beweis, der für die Annahme eines kausalen Zusammenhangs spricht
5. ein direkter Beweis für einen kausalen Zusammenhang

zu finden ist (MMWR 1996).

Bei einer ersten Aufstellung der SUE nach Impfungen wurden (mit einer Ausnahme) diejenigen, die in dieser Tabelle des IOM aufgeführt und der Kategorie 3 zugeordnet wurden, weggelassen, da hier bereits ein Kausalzusammenhang zurückgewiesen wird. Es handelt sich hierbei um folgende Erkrankungen:

nach DTP- Impfung:

- Infantile Spastik
- Hypsarrhythmie
- Reye Syndrom
- SIDS

nach DT- Impfung:

- Enzephalopathie
- Infantile Spastik
- SIDS

Nach Hib- Impfung:

- early onset Hib Erkrankung (MMWR 1996).

Das SUE Plötzlicher Kindstod (SIDS) nach DT/DTP-Impfung wurde in die weitere Auswahl mitaufgenommen. Gerade beim SIDS, bei dem immer wieder neue Versuche und Anstrengungen unternommen werden, die bisher noch unbekannte Ätiologie zu klären, ist es wichtig, einen möglichen Kausalzusammenhang zur Impfung genau zu überprüfen

Aus den oben angeführten Quellen wurde eine erste Auswahl der Impfkomplicationen getroffen.

### **3.3.2. Auswahl nach gefundener Studienzahl in PubMed (Datenbank MEDLINE)**

Zu den verbleibenden SUE nach Impfungen wurde eine Literaturrecherche über PubMed, Datenbank Medline gestartet, bei der folgende Einschlusskriterien erfüllt sein mussten: Es musste sich um deutsch- oder englischsprachige Literatur ab 1990 handeln und es mussten sich zu den entsprechenden SUE nach Impfungen Fallbeschreibungen, Studien, Reviews oder Metaanalysen finden.

Die verschiedenen Arten von Literatur werden im folgenden Abschnitt dargestellt:

- Fallbeschreibungen: Gerade bei dieser Arbeit, in der es um seltene SUE nach Impfungen geht, sind solche Fallbeschreibungen besonders wichtig, da gerade durch diese neue Hypothesen aufgeworfen werden, die es zu diskutieren gilt. Da es bei SUE nach Impfungen aufgrund der Seltenheit der Ereignisse sehr schwierig ist, Studien zu jeder SUE zu finden bzw. durchzuführen, bezieht sich

die Auswahl nach der Anzahl der gefundenen Literatur also nicht nur auf Studien, sondern auch auf Fallbeschreibungen, die häufig die einzige Möglichkeit darstellen, sehr seltene Ereignisse zu erfassen.

- Studie: Dazu zählen u.a. Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien. Studien dienen dazu, neu aufgeworfene Hypothesen zu hinterfragen und mit ihren Ergebnissen diese entweder zu bestätigen oder zu widerlegen.
- Review: In einem Review werden die verschiedenen, zu einer Problematik durchgeführten Studien beschreibend zusammengefasst. So stellen Reviews eine wertvolle Hilfe bei der Bearbeitung der einzelnen Kapitel dar.
- Meta-Analyse: In einer Meta-Analyse werden die Ergebnisse unterschiedlicher Studien zusammengefasst und quantitativ vergleichbar gemacht (net-lexikon.de).
- Kommentare: Finden sich zu einer SUE nur einzelne Kommentare, aber keine Studie oder Fallbeschreibungen, so ist zu wenig Literatur für eine fundierte Auseinandersetzung mit einem Thema vorhanden.

Zu jedem einzelnen SUE wurde über PubMed (Datenbank: MEDLINE, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) eine Literaturrecherche durchgeführt. Zunächst wurde die „Studienzahl“ ermittelt, indem zur jeweiligen Suchfrage „AND study“ hinzugefügt wurde. Die komplette verfügbare Literaturmenge – also inkl. Kommentare – wurde anschließend ermittelt, indem der Zusatz „AND study“ weggelassen wurde.

Mit folgenden Stichpunkten wurde recherchiert: jeweilige Infektion (hepatitis b, haemophilus influenzae type b, measles, mumps, rubella, poliomyelitis, diphtheria, tetanus, pertussis,) , vaccine/vaccines/vaccination/immunization, jeweiliges SUE. Bei den SUE wurden, um möglichst keine Literaturangaben zu übersehen, verschiedene, aber gleichbedeutende Begriffe in das Suchfeld eingesetzt, z.B. bei dem SUE Krampfanfälle: convulsions, seizures, epilepsy; oder z.B. bei dem SUE CED: inflammatory bowel disease, Crohn`s disease....

Eine Auflistung der verwendeten Stichwörter findet sich im Anhang (13.2.)

Für die SUE Anaphylaxie/allergische Reaktionen nach Impfungen wurden keine Literaturrecherche durchgeführt. Anaphylaxie kann prinzipiell nach der Einnahme jedes beliebigen Medikaments auftreten, und gehört damit nicht zu den SUE, die

Impfungen gefährlich erscheinen lassen. Die Kapitel Anaphylaxie/ allergische Reaktionen nach HepatitisB-, Hib-, Masern-, Mumps-, Poliomyelitis-, Diphtherie- und DTP-Impfung werden gestrichen, zumal Anaphylaxie nach Impfungen eine Rarität darstellt, ebenso wie anaphylaktoide Reaktionen (Quast 1997).

### 3.3.3. Auswahl nach den Aufnahmekriterien „schwerwiegend“ und „selten“

Um in die Auswahl aufgenommen zu werden, mussten die SUE nach Impfungen die beiden Einschlusskriterien „schwerwiegend“ und „selten“ erfüllen.

Als „schwerwiegend“ gelten alle Ereignisse, die entweder zur stationären Aufnahme, zum bleibenden Schaden oder zum Tod führen.

Folgende Impfkomplicationen erfüllten das Kriterium „schwerwiegend“ nicht: Die mögliche Parotitis als Komplikation nach der Mumpsimpfung, die als schmerzfreie, kurzzeitige, meist einseitig auftretende Schwellung beschrieben wird, und Gangunsicherheit als unerwünschtes Ereignis nach Masernimpfung, die ebenfalls nicht schwerwiegend ist und in der Regel nach 2-3 Tagen ohne bleibende Schäden wieder verschwindet (Quast 1997). Diese beiden Ereignisse wurden in die weitere Auswahl nicht aufgenommen.

Nun wurden die SUE noch auf das Kriterium „selten“ geprüft.

Bei der Beschreibung, wie häufig ein Ereignis eintritt, wurde folgende Einteilung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß der SPC- Guideline (SPC = Summary of Product Characteristics) „Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen“ verwendet

(BfArM 2003):

- |                |   |
|----------------|---|
| - Sehr häufig  | $\geq 10\%$                             |
| - Häufig       | $\geq 1\% - < 10\%$                     |
| - Gelegentlich | $\geq 0.1\% - < 1\%$                    |
| - Selten       | $\geq 0.01\% - < 0.1\%$                 |
| - Sehr Selten  | $< 0.01\%$ , einschließlich Einzelfälle |

Neben den seltenen SUE wurden auch noch die SUE, die sehr selten, also mit einer Häufigkeit unter 0.01% auftreten, in die nächste Auswahl mitaufgenommen.

Beruft man sich auf die in „Impfkomplikationen. Bewertung und Differentialdiagnose“ angegebenen Prozentzahlen, so erfüllen folgende Impfnebenwirkungen das Kriterium „selten“ nicht::

Pertussis-Impfung:

- schrilles Schreien : ca.3%
- Krampfanfälle : bis zu 1 %

Hepatitis B Impfung:

- Arthritis: bis zu 1 %

(Quast 1997)

Die beiden letzten genannten SUE wurden aber einerseits wegen des Zusatzes „bis zu“, andererseits wegen der Definition der Diagnose „Arthritis“ bzw. „Krampfanfälle“ in die weitere Auswahl der SUE nach Impfungen aufgenommen.

Das SUE „schrilles Schreien“ wurde in die nächste Auswahl der SUE nach Impfungen nicht mehr mitaufgenommen, stellt sie doch, abgesehen von der hohen Prozentzahl, ein sehr variables, nur unscharf definiertes Krankheitsbild dar.

Nur ungenau zu definieren ist auch das mögliche SUE „chronic fatigue syndrome“ nach Rötelnimpfung. Auch hier scheint die Beurteilung, ob es sich bei diesem Krankheitsbild um eine SUE nach der Rötelnimpfung handelt, zu schwierig zu sein. „Chronic fatigue syndrome“ wurde daher ebenfalls von der Auswahlliste gestrichen.

Nach Berücksichtigung der beiden Auswahlkriterien „schwerwiegend“ und „selten“, wurde die Zahl der Impfkomplikationen, die in dieser Arbeit behandelt werden sollen, weiter eingeschränkt.

### **3.3.4. Endgültige Auswahl**

Abschließend wurden insgesamt 10 SUE nach Impfungen ausgewählt, die in der Arbeit besprochen werden sollen. Es handelt sich dabei um

- Asthma nach DTP-Impfung
- SIDS nach DTP-Impfung
- SIDS nach Polio-Impfung

- Diabetes mellitus Typ 1 nach Hib-Impfung
- Multiple Sklerose nach Hepatitis b-Impfung
- Aseptische Meningitis nach MMR-Impfung
- Krampfanfälle nach MMR-Impfung
- Diabetes mellitus Typ 1 nach MMR-Impfung
- Chronische entzündliche Darmerkrankungen nach MMR-Impfung
- Autismus nach MMR-Impfung

Die Auswahl richtete sich nach der Aktualität des jeweiligen Themas, wobei die Aktualität über die Anzahl der Studien, die zwischen 01.01.1995 und 31.12.2000 veröffentlicht wurden, definiert wurde. Die Studienzahl wurde für den angegebenen Zeitraum über PubMed ermittelt (Suche: (Jeweilige Erkrankung) vaccine and (SUE) and study).

Das SUE Krampfanfälle nach Pertussis-Impfung, das nach der Studienzahl ebenfalls in die endgültige Auswahl mitaufgenommen werden müsste, wurden zugunsten eines anderen SUE mit gleich hoher Studienzahl von der Liste gestrichen, da die Frage möglicher neurologischer Komplikationen v.a. bei Verwendung des Ganzkeim-Pertussisimpfstoffes gestellt wurde und weniger bei Verwendung des z.Z. von der STKO empfohlenen azellulären Pertussisimpfstoffes. Über zentralnervöse Schäden nach Impfung mit der azellulären Pertussiskomponente wurde bislang in der Fachliteratur nicht berichtet (Robert Koch-Institut 2004b).

Auch das SUE Diabetes mellitus Typ 1 nach DTP-Impfung wurde, da es bereits im Rahmen der MMR- und Hib-Impfung besprochen werden soll, durch ein anderes SUE ersetzt.

### **3.3.5. Allgemeine Bemerkung**

Bei Masern / Mumps / Röteln und bei Diphtherie / Tetanus / Pertussis kommt es, bedingt durch die Verwendung eines Kombinationsimpfstoffes, häufig zu Überschneidungen bei den Studien. Einige Impfkomplicationen können daher nicht getrennt für jede einzelne Impfung, sondern nur für die entsprechenden Kombinationsimpfstoffe behandelt werden, da unklar ist, welche Komponente für die Nebenwirkung verantwortlich gemacht werden könnte.

Im Oktober 2000 wurden erstmals zwei hexavalente Impfstoffe zugelassen, also Kombinationsimpfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis und Hepatitis B (Paul-Ehrlich-Institut 2003b). Die Zuordnung eines SUE nach dieser Mehrfachimpfung zu einer bestimmten Komponente des Impfstoffes ist weiter erschwert.

### **3.4. Literaturrecherche**

Die Studiensuche über Pubmed wurde bereits unter „3.3.2. Auswahl nach gefundener Studienzahl in PubMed ( Datenbank MEDLINE )“ genau ausgeführt. Allerdings fanden sich bei der Bearbeitung der einzelnen Studien immer wieder Hinweise auf relevante Artikel oder auch neue Studien, die über pubmed nicht erfasst wurden, aber auf diesem Wege trotzdem in dieser Arbeit aufgegriffen und besprochen wurden.

### **3.5. Zeitraum der Evaluation**

Wie unter 3.3.2. besprochen, wurden Studien nach 1990 bearbeitet. Da es möglich ist, dass auch nach Abschluss der einzelnen Kapitel neue Studien zu dem jeweiligen Thema veröffentlicht wurden, ist in einer Aufstellung im Anhang angegeben, wann die Literaturrecherche zu den einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen nach Impfungen beendet wurde. Studien, die nach diesem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, konnten nicht mehr berücksichtigt werden (siehe 13.3.).

## **4. Diphtherie / Tetanus / Pertussis-Impfung**

### **4.1. Diphtherie**

#### **4.1.1. Ätiologie**

Der Diphtherieerreger ist *Corynebacterium diphtheriae*, ein grampositives, exotoxinbildendes Bakterium, das in vier verschiedenen Formen auftritt: gravis, mitis, belfanti und intermedius (Long 2000a; Mortimer Jr. 1999).

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, direkten Kontakt mit respiratorischem Sekret oder mit Exsudaten aus Hautläsionen. Eine Infektion mit *Corynebacterium diphtheriae* über kontaminierte Milch ist ebenfalls möglich.

#### **4.1.2. Epidemiologie**

Diphtherie-Erkrankungen sind nach Einführung der Impfung in Deutschland inzwischen sehr selten geworden (Robert Koch-Institut 2001b; Robert Koch-Institut 2002b). So trat sowohl 1998 als auch 1999 jeweils nur ein Diphtheriefall auf, im Jahr 2000 und 2001 wurden keine Diphtherieerkrankung mehr gemeldet.

Hingegen stellt Diphtherie u.a. in den Entwicklungsländern weiterhin ein beachtliches Problem dar, in vielen Ländern der Dritten Welt tritt Diphtherie immer noch endemisch auf. Auch in den Nachfolgestaaten der UdSSR kam es in den vergangenen Jahren zu einer Diphtherie-Epidemie.

#### **4.1.3. Klinik**

Bei der Diphtherie des Respirationstraktes beträgt die Inkubationszeit in der Regel 1-5 Tage, selten auch länger (Long 2000a; MacGregor 2005; Mortimer Jr. 1999; Quast 1997).

Nach anfangs unspezifischen Symptomen mit leichtem Fieber bildet sich nach einigen Tagen eine graue, dicke, lederartige Membran (Pseudomembran), die den ganzen Pharynx bedeckt und nur unter Blutung abgezogen werden kann. Die Halslymphknoten sind stark geschwollen. Zusammen mit dem Pharynx ist häufig auch der Larynx betroffen. Die Pseudomembran setzt sich dann nach unten in den Kehlkopfbereich fort und führt zu Heiserkeit, Dyspnoe, Stridor und Husten. Das Kind wirkt ängstlich und durch die inspiratorische Atemnot (Diphtherie-Krupp) zyanotisch. Es besteht Erstickengefahr.

Die kutanöse Diphtherie (Hautdiphtherie) äußert sich durch chronische, schlecht heilende Ulzera, die mit einer grau-braunen Membran überzogen sind.

Andere, seltener Manifestationsorte sind Ohr, Konjunktiven und Vagina.

Als Komplikation der Diphtherie sind v.a. die toxische Kardiomyopathie und die toxische Neuropathie zu nennen.

Die toxische Kardiomyopathie tritt zwischen der 1.-3. Woche nach Erkrankungsbeginn bei 10-25% der Diphtheriepatienten auf und ist für 50-60% der krankheitsbedingten Todesfälle verantwortlich. Besonders eine früh auftretende Myokarditis endet meist letal.

Die toxische Neuropathie zeigt sich als kraniale Neuropathie mit Lähmung des N.oculomotorius und N.ciliaris, häufig als asymmetrische Polyneuropathie der unteren Extremitäten und selten auch als Zwerchfelllähmung oder Hemiplegie.

Die Letalität der Diphtherie des Respirationstraktes wird mit 10% angegeben.

Hauptkomplikationen der Diphtherie	Bemerkung
Toxische Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 10-25% der Erkrankten</li> <li>- macht 50-60% der krankheitsbedingten Todesfälle aus</li> </ul>
Toxische Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kraniale Neuropathie (N.oculomotorius, N.ciliaris)</li> <li>- Polyneuropathie der unteren Extremität</li> <li>- Selten Zwerchfelllähmung oder Hemiplegie</li> </ul>
Tod	10-22% bei Erkrankung an Diphtherie des Respirationstraktes

Tabelle 1: Hauptkomplikationen der Diphtherie (Long 2000a, Quast 1997)

#### **4.1.4. Therapie**

Entscheidend für die Prognose der Diphtherie ist die sofortige Verabreichung des Diphtherie-Antitoxins als Hyperimmunglobulin vom Pferd (Seige 1995). Außerdem wird für 10 Tage Penicillin oder Erythromycin eingesetzt, welches zum einen die Toxinbildung senkt und zum anderen die Infektiosität herabsetzt.

#### **4.1.5. Immunisierung**

Die STIKO empfiehlt eine Diphtherie-Impfung mit einem Diphtherietoxoid (Diphtherietoxoid an eine Aluminiumverbindung absorbiert), welches im Rahmen der DTaP-Impfung im Alter von 2, 3, 4 und 11-14 vollendeten Monaten verabreicht wird (Robert Koch-Institut 2004a; Quast 1997). Die Auffrischimpfung erfolgt zusammen mit der Tetanusauffrischung nach vollendetem 5.-6. und 9.-18. Lebensjahr und ab dann alle weiteren 10 Jahre. Zur Auffrischimpfung wird ab einem Alter von 5-6 Jahren ein Impfstoff mit einem reduzierten Diphtherietoxoid Gehalt (d) verwendet.

#### **4.1.6. Impfraten**

Die vom RKI ermittelten Durchimpfungsraten bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung 1997-1998 sind mit denen für Tetanus identisch und liegen ebenfalls bei 80-95% (Robert Koch-Institut 1999). In den Jahren 1998-2001 lagen die Impfraten, bestimmt an 629 969 Kindern bei der Schuleingangsuntersuchung, mit 96.9% in Deutschland weiterhin relativ hoch (Robert Koch-Institut 2002c). Nur wenn die Impfraten bei den Schulkindern mindestens 90% und bei den Erwachsenen mindestens 75% betragen, besteht keine Gefahr, dass sich die Krankheit durch aus anderen Ländern eingeschleppten Erregern epidemisch ausbreiten kann (Quast 1997). Deshalb ist es besonders wichtig, dass auch bei den Erwachsenen durch regelmäßige Boosterimpfungen für einen ausreichenden Impfschutz gesorgt wird, damit dieser erforderliche hohe Durchimpfungsgrad gewährleistet werden kann.

#### 4.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Diphtherie-Impfung

##### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Lokale Reaktionen (Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle)	Relativ häufig, aber sehr mild ausgeprägt
Anschwellen der regionalen Lymphknoten	gelegentlich
Allgemeinreaktionen (Fieber, vereinzelt mit Fieberkrämpfen, Muskel- und Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen)	selten
Sterile Granulome und Abszesse, Neigung zur Serombildung	Sehr selten

Tabelle 2: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Diphtherie-Impfung (Chiron Behring Vaccines 2003a; Mortimer Jr. 1999; Quast 1997) .

##### Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Diphtherie-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Allergische Reaktionen, kurzzeitiges Exanthem	selten
Anaphylaktischer Schock	Einzelfälle
Erkrankungen des Peripheren Nervensystems (Z.B. Guillain-Barré-Syndrom, Mono-, Polyneuritiden, Plexusneuritiden)	Einzelfälle

Tabelle 3: Komplikationen der Diphtherie-Impfung (Chiron Behring Vaccines 2003a; Robert Koch-Institut 2004b)

*Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Diphtherie-Impfung und Hypothesen:*

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Vorübergehende Thrombozytopenie	Einzelfälle
Allergische Erkrankung der Niere mit vorübergehender Proteinurie, Glomerulonephritis	Einzelfälle
Allergisch-toxische Gefäßschäden	Einzelfälle
Unklare neurologische Erkrankungen (z.B. Enzephalitis, Krämpfe, Halbseitenlähmung...)	Einzelfälle

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Diphtherie-Impfung und Hypothesen

(Chiron Behring Vaccines 2003a; Robert Koch-Institut 2004b; Quast 1997)

## 4.2. Tetanus

### 4.2.1. Ätiologie

Beim Erreger des Tetanus handelt es sich um *Clostridium tetani*, ein obligat anaerobes, grampositives, sporenbildendes Bakterium, das neben Tetanolysin auch Tetanospasmin (=Tetanus Toxin) produziert (Arnon 2000; Bleck 2005; Wassilak 1999; Quast 1997). Das Tetanolysin ist nach dem Botulinus Toxin die zweitgiftigste (bekannte) Substanz überhaupt.

Durch offene Verletzungen und Wunden gelangt das neurotoxische Tetanospasmin in den Körper.

### 4.2.2. Epidemiologie

Gerade in den Entwicklungsländern stellt aufgrund schlechter medizinischer Versorgung und niedriger Impfraten die Kindersterblichkeit durch neonatalen Tetanus ein großes Problem dar. 500 000 Neugeborene und Säuglinge sterben jährlich an dieser infantilen Form des generalisierten Tetanus, davon allein 80% in den tropischen Ländern Asiens und Afrikas (Arnon 2000). Die Inzidenzrate ist in diesen Ländern mit 10-50 Erkrankungen pro 100 000 Einwohnern besonders hoch (Robert Koch-Institut 2002h). In den entwickelten Ländern hingegen ist die Tetanuserkrankung nicht mehr häufig, die Inzidenzraten sind vergleichsweise niedrig. So wurden in den letzten Jahren in Deutschland lediglich ca. 15 Tetanusfälle jährlich beobachtet. In den Jahren 1999 und 2000 wurden jeweils nur 8 Tetanus-Erkrankungen gemeldet (Robert Koch-Institut 2002b).

### 4.2.3. Klinik

Man unterscheidet vier verschiedene Formen des Tetanus: den lokalisierten, den generalisierten, den zephalischen und den neonatalen Tetanus (Arnon 2000; Bleck 2005; Wassilak 1999; Quast 1997).

Die lokalisierte Form äußert sich durch schmerzhafte Spasmen und Kontraktionen der Muskulatur, die an die infizierte Wunde angrenzt. Ein Übergang in die generalisierte Form ist möglich.

Mit mehr als 80% ist die generalisierte Form die häufigste Manifestationsform des Tetanus. Ab einer Inkubationszeit von 2-14 Tagen tritt bei mehr als der Hälfte das typische initiale Zeichen, der Kaumuskelkrampf auf. Neben dem Trismus finden sich

auch der für die Erkrankung charakteristische Gesichtsausdruck (Risus sardonicus) sowie Spasmen der Rückenmuskulatur, die bis zum Opisthotonus führen können. Der Patient erlebt die plötzlichen, äußerst schmerzhaften Kontraktionen der gesamten Muskulatur (generalisierter Tetanospasmus) bei vollem Bewusstsein. Tritt ein Spasmus der Glottis auf, so führt dieser häufig zum plötzlichen Tod. Gefährlich werden können vor allem auch die autonomen Dysfunktionen, die nach einigen Tagen eintreten, wie z.B. Tachykardie, Arrhythmie, Hypo-/Hypertension, Diaphoresis. Der Verlauf der Erkrankung ist umso schwerer, je kürzer die Inkubationszeit ist. Die Letalität des Tetanus liegt selbst unter Therapie bei ca. 30%. Die zephalische Form tritt eher selten auf. Nach einer Inkubationszeit von 1-2 Tagen kommt es zur Lähmung einzelner Hirnnerven oder in Kombination. Auch hier ist ein Übergang in die generalisierte Form möglich, die Prognose ist ähnlich.

Der Tetanus neonatorum ist die häufigste Tetanusform in den Entwicklungsländern. Diese infantile Form des generalisierten Tetanus entsteht bei Kindern nicht ausreichend immunisierter Mütter durch Infektionen des Nabelstumpfes aufgrund aseptischer Abnabelungstechniken oder kultureller Praktiken. Die anfängliche Schwäche geht über in Steifheit und Spasmen der Muskulatur bis zum möglichen Opisthotonus. Die Letalität des Tetanus neonatorum liegt bei 90-100%.

<b>Verlaufsmöglichkeiten der Tetanuserkrankung</b>	<b>Bemerkung</b>
Lokalisierte Form	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerzhaftes Spasmen und Kontraktionen der Muskulatur</li> <li>- Übergang in generalisierte Form möglich</li> </ul>
Generalisierte Form	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mit 80% die häufigste Manifestationsform</li> <li>- Initial häufig Trismus (&gt;50% der Fälle)</li> <li>- Generalisierter Tetanospasmus</li> <li>- Autonome Dysfunktionen nach einigen Tagen</li> <li>- Letalität: unter Therapie 30%</li> </ul>
Zephalische Form	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftreten eher selten</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übergang in generalisierte Form möglich</li> </ul>
Neonataler Tetanus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigste Tetanusform in den Entwicklungsländern</li> <li>- Letalität: 90-100%</li> </ul>

Tabelle 5: Verlaufsmöglichkeiten der Tetanuserkrankung (Quast 1997; Arnon 2000)

#### 4.2.4. Therapie

Neben intensivmedizinischer Betreuung, Muskelrelaxation und Sedierung werden als weitere Maßnahmen die chirurgische Wundtoilette mit sofortiger Simultanimpfung vorgenommen sowie eine antibakterielle Therapie mit Penicillin G über 14 Tage (Belohradsky 2000).

#### 4.2.5. Immunisierung

Die STIKO empfiehlt eine Tetanus-Impfung mit einem Toxoidimpfstoff als Kombinationsimpfung mit Diphtherie und Pertussis (DTaP) nach Vollendung des 2., 3., 4. sowie 11.-14. Lebensmonats (Robert Koch-Institut 2004a; Quast 1997). Nach vollendetem 5.-6. und 9.-17. Lebensjahr ist jeweils eine Auffrischimpfung notwendig, die ab dann alle 10 Jahre wiederholt werden sollte.

Wichtig zu wissen ist, dass auch ein überstandener Tetanus keine Immunität hinterlässt. Auch nach durchgemachter Erkrankung ist also eine Impfung notwendig (Robert Koch-Institut 2002h).

#### 4.2.6. Impfraten

In Deutschland werden für die Tetanus-Impfung die höchsten Impfraten erreicht (Robert Koch-Institut 2002c). Bei der Schuleingangsuntersuchung in den Jahren 1998-2001 waren von den 629 969 Kindern mit Impfausweis 97.1% gegen Tetanus geimpft.

#### 4.2.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Tetanus-Impfung

##### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Lokale Reaktionen (Rötung, Spannungsgefühl, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle)	Relativ häufig
Allgemeinreaktionen ( z.B. Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, Muskel- und Gelenkbeschwerden)	selten
Anschwellen der regionalen Lymphknoten	gelegentlich
Granulom- oder Zystenbildung, Neigung zur Serombildung	Sehr selten

Tabelle 6: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Tetanus-Impfung (Chiron Behring Vaccines 2003c; Wassilak 1999 ; Quast 1997).

##### Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Tetanus-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Mono- und Polyneuritiden	Einzelfälle
Guillain-Barré-Syndrom	0.4/1 Million Impfungen
Neuropathie des Plexus brachialis	0.5-1/100 000 Impfungen
Allergische Reaktionen, kurzzeitiges Exanthem	selten
Anaphylaktischer Schock	Einzelfälle

Tabelle 7: Komplikationen der Tetanus-Impfung (Chiron Behring Vaccines 2003c; Robert Koch-Institut 2004b; Wassilak 1999; Quast 1997)

Nebenwirkungen treten wesentlich seltener auf, wenn eine Überimmunisierung vermieden wird (Quast 1997). Eine genaue Impfdokumentation ist gerade bei der Tetanus-Impfung von besonderer Bedeutung.

*Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Tetanus-Impfung und Hypothesen:*

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Vorübergehende Thrombozytopenie	Einzelfälle
Allergische Erkrankung der Niere mit vorübergehender Proteinurie, Glomerulonephritis	Einzelfälle
Zentralnervöse Störungen (Enzephalopathie, Krampfanfälle, Demyelinisierende Erkrankungen)	Einzelfälle
Arthritis	Einzelfälle
Erythema multiforme	Einzelfälle
SIDS	Postuliert (laut Institute of Medicine wurde kein Beweis für einen Kausalzusammenhang zwischen DT-Impfung und SIDS erbracht (MMWR 1996))

Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Tetanus-Impfung und Hypothesen (Chiron Behring Vaccines 2003c; MMWR 1996; Robert Koch-Institut 2004b),

### 4.3. Pertussis

#### 4.3.1. Ätiologie

Der Erreger des Keuchhustens ist *Bordetella pertussis*, ein kleines, gramnegatives Stäbchen, das folgende, für die Pathogenese entscheidende Komponenten besitzt: Das Pertussistoxin (ein Exotoxin), dem die zentrale Rolle in der Pathogenese zugesprochen wird, verschiedene für die Adhäsion des Bakteriums wichtige Faktoren (Filament-Hämagglutinin, Agglutinogene, Pertactin), Adenylatzyklase, die die Phagozytose des Bakteriums verhindert, ein tracheales Zytotoxin, ein hitzelabiles Toxin, das Membranprotein BrkA (Bordetella resistance to killing genetic locus, frame A) sowie ein Endotoxin (Long 2000b; Edwards 1999; Quast 1997).

Die Übertragung des Erregers erfolgt durch Tröpfcheninfektion, die Kontagiosität ist sehr hoch (80-100%), wobei die Ansteckungsgefahr im Stadium catarrhale (s.u.) am größten ist.

#### 4.3.2. Epidemiologie

Zwar ist nach Einführung der Impfung die Zahl der Pertussisfälle drastisch gesunken, jedoch stellt Keuchhusten noch immer eine der Todesursachen bei Kindern dar, v.a. in den Entwicklungsländern. Dort traten 1994 40 Millionen Infektionen auf, die zu 5 Millionen Pneumonien und zu 50000 neurologischen Langzeitschäden führten, 360000 Kinder starben (Edwards 1999).

In Deutschland kam es in den alten Bundesländern von 1974 bis 1991 wegen der aufgehobenen Impfempfehlung mit dem Ganzkeimimpfstoff zu einem Anstieg der Pertussishäufigkeit mit bis zu 100 000 Erkrankungen jährlich, was einer Inzidenz von 160 Erkrankungen pro 100000 Einwohner entspricht (Robert Koch-Institut 2001e). Seit dem Einsatz des besser verträglichen azellulären Pertussisimpfstoffes sank mit steigenden Durchimpfungsraten die Erkrankungsrate wieder. Wurden 1995 noch über 1900 Pertussisfälle in Deutschland gemeldet, so waren es im Jahr 1999 nur noch 1218 Fälle (1.5 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner) (Robert Koch-Institut 2002b). Wegen unterschiedlicher Impfraten lag die Morbidität 1999 in den alten Bundesländern mit 1.7 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner noch mehr als doppelt so hoch wie in den neuen Bundesländern. Hier wurden 0.8 Erkrankungen pro 100000 Einwohner registriert. Im Jahr 2000 wurde wiederum eine Pertussis Inzidenz von 20.4 Erkrankungen pro 100000 Einwohner ermittelt, was v.a. auf eine Erkrankungswelle in Brandenburg zurückzuführen ist (Robert Koch-Institut 2002f). Im

darauflfolgenden Jahr 2001 war allerdings mit 7.4 Erkrankungen pro 100000 Einwohner wieder ein deutlicher Rückgang der Pertussisfälle zu beobachten, und auch im ersten Halbjahr 2002 setzte sich dieser Trend fort: die Inzidenzrate reichte von 0.4 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner in Thüringen bis zu 6.2 Erkrankungen pro 100000 Einwohner in Brandenburg.

#### **4.3.3. Klinik**

Die Inkubationszeit wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, dauert aber nicht länger als 7-14 Tage (Long 2000b; Edwards 1999; Seige1995; Quast 1997).

Die Krankheit wird in drei Stadien eingeteilt, dem Stadium catarrhale, dem Stadium convulsivum und dem Stadium decrementi.

Die Symptome im Stadium catarrhale, das ungefähr 2 Wochen dauert, sind relativ unspezifisch: Niesen, Schnupfen, Tränenfluss und konjunktivale Beteiligung, wenig Husten und evtl. leichtes Fieber. Gerade in dieser Zeit, in der eine Pertussisdiagnose meistens noch nicht vorliegt und daher noch enger Kontakt zu den Familienmitgliedern und anderen Personen unterhalten wird, ist die Ansteckungsgefahr am größten.

Auf das Stadium catarrhale folgt das Stadium convulsivum, das in der Regel 3-6 Wochen, manchmal aber auch länger andauert, und in dem die für Keuchhusten charakteristischen Hustenanfälle auftreten: durch verschiedene Situationen auslösbare, aber v.a. nachts auftretende starke, quälende stakkatoartige Hustenstöße, die mit einem keuchenden Inspirium abgeschlossen werden. Am Höhepunkt des Anfalls kommt es häufig zur respiratorischen Apnoe, das Kind wird zyanotisch. Nach den Hustenattacken wird ein dicker, zäher Schleim herausgewürgt, Erbrechen ist ebenfalls typisch.

Die Anzahl und Schwere der Hustenanfälle nimmt über einige Tage bis zu einer Woche zu, bleiben dann auf einem Plateau, bis im Stadium decrementi, einer 2-6wöchigen Rekonvaleszenzphase, die Anzahl der Hustenattacken wieder sinkt und allgemeine Besserung eintritt.

Bei Säuglingen verläuft Keuchhusten besonders schwer, wobei v.a. die Apnoeanfälle lebensbedrohlich werden können, wohingegen sich bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Pertussisinfektion häufig sehr mild darstellt und deshalb auch unbemerkt bleibt.

Komplikationen der Pertussiserkrankung betreffen v.a. Säuglinge und Kleinkinder, am häufigsten sind Kinder unter 2 Monaten betroffen (Die Prozentzahlen in folgender Tabelle beziehen sich auf diese Altersgruppe):

<b>Komplikationen der Pertussiserkrankung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Pneumonie	25%
Krampfanfälle	0.6-8%
Enzephalopathie	0.09-4%, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei 1/3 Tod</li> <li>- bei 1/3 bleibender Gehirnschaden</li> <li>- bei 1/3 Erholung, aber weiterhin neurologische Komplikationen</li> </ul>
Tod	1% bzw. 10-20% bei Säuglingen und 0.1-4% bei älteren Kindern

Tabelle 9: Komplikationen der Pertussiserkrankung (Quast 1997; Edwards 1999; Long 2000b)

#### **4.3.4. Therapie**

Lediglich im Stadium catarrhale kann die antibiotische Therapie mit Erythromycin den Krankheitsverlauf verkürzen (Seige 1995). Dieser kann in den folgenden Stadien zwar nicht mehr beeinflusst werden, allerdings senkt die Chemotherapie die Infektiosität und vermindert das Auftreten von pulmonalen Komplikationen.

#### **4.3.5. Immunisierung**

Bei der Impfung muss man grundsätzlich zwei verschiedene Impfstoffarten unterscheiden: den Ganzkeimimpfstoff und den azellulären Impfstoff (Edwards 1999) Der Ganzkeimimpfstoff besteht aus ganzen, abgetöteten *Bordetella pertussis* Bakterien. Der azelluläre Impfstoff, der in den frühen 80er Jahren in Japan entwickelt wurde, enthält das –unter Punkt 4.3.1 besprochene –Filament Hämagglutinin und inaktiviertes Pertussistoxin. Manche Impfstoffe enthalten zusätzlich noch Agglutinine

und Pertactin. Wegen Sorge um mögliche neurologische Komplikationen nach der Pertussisimpfung mit einem Ganzkeimimpfstoff, die man v.a. auf das Endotoxin zurückführt, empfiehlt die STIKO zur Zeit die Impfung mit der azellulären Variante, verabreicht als DTaP-Impfung nach Vollendung des 2., 3., 4. und 11.-14. Lebensmonats (Robert Koch-Institut 2004a) . Es wird empfohlen so früh wie möglich, also im Alter von 2 Monaten, mit der Grundimmunisierung zu beginnen, zumal auch transplazentar übertragene Antikörper das Neugeborene oder den Säugling nicht vor einer Infektion schützen können (Edwards 1999). Nicht oder nur unvollständig immunisierten Kindern und Jugendlichen wird eine Pertussis Grundimmunisierung bzw. eine Vervollständigung der Impfung ebenfalls empfohlen (Robert Koch-Institut 2001a).

Die Wirksamkeit azellulärer Impfstoffe liegt ungefähr bei 80-90 %, über die Schutzdauer wird angenommen, dass nach 10 Jahren der Impfschutz wahrscheinlich bei der Hälfte der vollständig immunisierten Kinder reduziert oder nicht mehr vorhanden ist (Schneeweiß 1999).

#### **4.3.6. Impfraten**

Gerade bei der Pertussis-Impfung sind die Durchimpfungsraten noch sehr schlecht und liegen in einer Untersuchung des RKI in 11 Bundesländern (vier neue und sieben alte Bundesländer) an über 600 000 Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung 1997-1998 bei lediglich 44%, in den alten Bundesländern sogar noch niedriger, was allerdings noch darauf zurückzuführen ist, dass hier erst 1991 die Pertussis-Impfung wieder empfohlen wurde (Robert Koch-Institut 1999). In den letzten Jahren ist allerdings eine deutliche Zunahme des Pertussis-Impfschutzes zu beobachten (Robert Koch-Institut 2002c). Bei der Schuleingangsuntersuchung in den Jahren 1998-2001 lag die Pertussis-Impfrate bei 629 969 Kindern bei 75.9%, mit einer deutlich höheren Impfrate in den neuen Bundesländern (89.2% verglichen mit 74.2% in den alten Bundesländern).

#### 4.3.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Pertussis-Impfung

Unerwünschte Ereignisse nach der Pertussis-Impfung hängen vom verwendeten Impfstoff ab. Grundsätzlich gilt, dass sowohl leichte, lokale Impfreaktionen als auch schwere Komplikationen mit dem azellulären Impfstoff wesentlich seltener auftreten (Edwards 1999) .

##### Lokal-und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit für Ganzkeimimpfstoff</b>	<b>Häufigkeit für azellulären Impfstoff</b>
Grippeähnliche Allgemeinerscheinungen (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Fieber (selten mit Fieberkrämpfen), gastrointestinale Beschwerden)	45%	gelegentlich
Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerzen und (sehr selten bleibende) Verhärtungen an der Injektionsstelle)	30%	10%
Granulom-, Zystenbildung	selten	Selten

Tabelle 10: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Pertussis-Impfung (Aventis Pasteur MSD 2000b; Quast 1997)

Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Pertussis-Impfung</b>	<b>Häufigkeit für Ganzkeimimpfstoff</b>	<b>Häufigkeit für azellulären Impfstoff</b>
schrilles Schreien, langanhaltendes Weinen	Ca. 3%	selten
neurologische Komplikationen (im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung)	0.0-10.5/1 Million	Sehr selten
Unverträglichkeitsreaktionen, eventuell mit Kreislaufbeteiligung		Sehr selten
Hypotone, hyporesponsive Episoden (HHE)	Angaben variieren von 1/1000-1/100 000	Einzelfälle
Krämpfe	Höchstens 1%	Einzelfälle

Tabelle 11: Komplikationen der Pertussis-Impfung (Aventis Pasteur MSD 2000b; Quast 1997; Edwards 1999)

Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Pertussis-Impfung und Hypothesen:

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
SIDS	postuliert (laut Institute of Medicine wurde kein Beweis für einen Kausalzusammenhang zwischen DT-Impfung und SIDS erbracht)
Asthma	postuliert

Tabelle 12: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Pertussis-Impfung und Hypothesen (MMWR 1996; Pädiatrie Hautnah 1999)

Hinweis : Wenn im folgenden Kapitel die DTP-Impfung genannt wird, so ist damit nicht automatisch der Pertussisganzkeimimpfstoff gemeint. In einigen Studien wird nicht explizit die Impfstoffart aufgeführt, der Einfachheit halber wird somit häufig allgemein von der DTP-Impfung gesprochen.

#### 4.4. DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen

Bei der Asthma- und Allergiehäufigkeit ist im Zeitraum von 1995-2000 laut einer Untersuchung des Universitätsklinikums Münster ein starker Zuwachs zu verzeichnen (Wissenschaft.de 2001). In diesen Jahren sei bei Kindern im Grund- und Hauptschulalter die Anzahl der Fälle von Asthma um 33%, die von Heuschnupfen und Hautallergien um 29% bzw. um 18% angestiegen. Das Rauchen stellte sich in den Untersuchungen als größter Risikofaktor heraus.

Welche Rolle aber spielen die Impfungen? Sind sie mit der Zunahme der Asthma- und Allergiehäufigkeit in Verbindung zu bringen?

##### 4.4.1. Studienergebnisse

In diesem Kapitel soll v.a. ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen der DTP-Impfung und der Asthmaentstehung diskutiert werden, die v.a. mit der Pertussiskomponente in Zusammenhang gebracht wird. In einigen Studien wird jedoch auch eine Assoziation der Impfung mit anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Heuschnupfen und atopisches Ekzem/Neurodermitis untersucht. Diese Ergebnisse werden im Folgenden, auch wegen der stetigen Zunahme allergischer Erkrankungen im Kindesalter und der daraus resultierenden Brisanz des Themas, in die Diskussion mitaufgenommen.

##### 1994: M R Odent et al.

Diese in England durchgeführte retrospektive Querschnittsuntersuchung an 448 Kindern und Jugendlichen stellt ausschließlich die Frage nach einer möglichen ursächlichen Rolle der Pertussis-Impfung auf die Asthmaentstehung (Odent 1994).

Von den 243 Kindern, die gegen Pertussis geimpft waren, wurde bei 26 Kindern (=10.69%) die Diagnose Asthma gestellt, verglichen mit lediglich 4 (=1.97%) der 203 Kinder ohne Pertussis-Impfung. Das relative Risiko für Asthmaentstehung wurde in der geimpften Gruppe mit  $RR=5.43$  (95%KI: 1.93-15.30) ermittelt, was für einen Kausalzusammenhang zwischen Pertussis-Impfung und Asthmaentstehung spricht.

**1996: L Nilsson et al.**

Nilsson et al. beschäftigen sich in ihrer in Schweden durchgeführten prospektiven Kohortenstudie mit dem Einfluss der Pertussis-Impfung auf die Asthma- und Allergieentstehung bei Kindern (Nilsson 1996).

Dazu wurden 9617 Kinder, die 1992 geboren wurden in 4 Gruppen aufgeteilt und erhielten im Rahmen dieser Doppelblindstudie 3 Dosen einer DTP-Impfung mit einem 2 Komponenten azellulären Pertussisimpfstoff (=Gruppe 1: 2511 Kinder), einem 5 Komponenten azellulären Pertussisimpfstoff (=Gruppe 2: 2532 Kinder) und einem Ganzkeimpertussisimpfstoff (=Gruppe 3: 2053 Kinder). Gruppe 4 (2521 Kinder) diente als Kontrollgruppe und erhielt als „Placebo“ 3 Dosen einer DT-Impfung ohne Pertussiskomponente. Nach 2.5 Jahren wurden die Eltern bezüglich Symptomen einer atopischen Erkrankung ihrer Kinder (asthmatische Beschwerden, juckender Ausschlag an den für das atopische Ekzem typischen Körperstellen sowie allergische Rhinitis) befragt. Die Prävalenz dieser Symptome war in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Das für Asthma repräsentative Symptom „wheezing“ trat in Gruppe 1 bei 21.7%, in Gruppe 2 bei 20.3%, in Gruppe 3 bei 21.4% und in Gruppe 4 bei 21.5% auf. (Die Prozentangaben der beiden anderen Symptome siehe Tabelle 13b)

Die Pertussis-Impfung scheint diesen Studienergebnissen nach bei der Entstehung von atopischen Erkrankungen keine Rolle zu spielen und auch die Art der Pertussiskomponente (azellulärer Impfstoff oder Ganzkeimpimpfstoff) scheint ohne Einfluss zu sein.

**1997: T Kemp et al.**

In dieser prospektiven Kohortenstudie von Kemp et al. aus Neuseeland wird anhand der Daten von 1265 Kindern, die 1977 geboren wurden, die Rolle von Impfungen (v.a. der DTP- und Polio-Impfung) bei der Entstehung von Asthma, Ekzem und anderen allergischen Erkrankungen (Rhinitis, Nahrungsmittelallergie und Urtikaria) nach 5, 10 und 16 Jahren untersucht (Kemp 1997).

Von den 23 Kindern ohne DTP- und Polio-Impfung trat bei keinem vor dem 10. Lebensjahr Asthma oder eine andere allergische Erkrankung auf. Im Gegensatz dazu berichteten in der geimpften Kohorte (1242 Kinder) 23.1% der Kinder über Episoden von Asthma, 30.1% mussten wegen anderer allergischer Erkrankungen einen Arzt aufsuchen.

Das relative Risiko für Asthma Episoden bis zum 16. Lebensjahr wurde in der geimpften Kohorte mit  $RR=2.9$  (95%KI: 0.8-23.6), das relative Risiko für mindestens einen Arztbesuch wegen Asthma mit  $RR=2.7$  (95%KI: 0.7-22.3) ermittelt. Das relative Risiko, wegen einer allergischen Erkrankung einen Arzt aufsuchen zu müssen lag sogar noch höher und betrug  $RR=5.6$  (95%KI: 1.0-222.6).

Kein solcher Zusammenhang bestand zwischen Impfung und der Entstehung eines Ekzems bis zum 16. Lebensjahr; das relative Risiko wurde hier mit  $RR=1.3$  (95%KI: 0.5-2.8) berechnet.

Alle angegebenen relativen Risiken bleiben auch nach Berücksichtigung anderer Einflussgrößen wie Geschlecht, sozioökonomischer Status, allergische Familienanamnese, Rauchen der Eltern sowie das Halten von Haustieren nahezu unverändert.

Diese Studienergebnisse sprechen dafür, dass die DTP-/Polio-Impfung das Risiko für die Entwicklung von Asthma und Allergien erhöhen. Allerdings weisen die Autoren auch auf den größten limitierenden Faktor dieser Studie hin, nämlich die nur sehr geringe Anzahl der Kinder (23) ohne DTP-/Polio-Impfung.

Dieses Problem der nur kleinen ungeimpften Gruppe und der stark schwankenden Signifikanz spricht auch PB MacIntyre an: Lediglich bis zum 10. Lebensjahr bestehe ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer DTP-Impfung und mindestens einem Arztbesuch wegen Asthma ( $RR=$  unendlich; 95%KI: 1.03-unendlich); mit 16 Jahren sei diese Signifikanz jedoch nicht mehr gegeben ( $RR=2.7$ ; 95%KI: 0.7-22.3); auch würde nur eine Asthadiagnose in der ungeimpften Gruppe die Signifikanzen ändern (McIntyre 1998).

### **1998: L Nilsson et al.**

Nilsson et al. beschäftigen sich in dieser prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie aus Schweden noch einmal (siehe (Nilsson 1996)) mit dem Einfluss der Pertussis-Impfung auf die Entstehung von atopischen bzw. allergischen Erkrankungen (Asthma, atopisches Ekzem allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und Nahrungsmittelallergie) (Nilsson 1998).

Dazu wurden 669 Kinder wieder in 4 Gruppen aufgeteilt und erhielten im Rahmen dieser Doppelblindstudie eine DTP-Impfung mit einem azellulären Pertussisimpfstoff mit 2 Komponenten (=Gruppe 1), einem azellulären Pertussisimpfstoff mit 5 Komponenten (=Gruppe 2) und einem Ganzkeimpertussisimpfstoff (=Gruppe 3).

Gruppe 4 diente als Kontrollgruppe und erhielt als „Placebo“ eine DT-Impfung ohne Pertussiskomponente. Das Follow up begann mit dem 2. Lebensmonat, in dem die Kinder die erste Impfung erhielten, und endete nach 2.5 Jahren.

In den ersten 2.5 Lebensjahren trat bei insgesamt 201 Kinder ( $\cong 30\%$ ) eine atopische Erkrankung auf (bei 140 Kindern ein atopisches Ekzem ( $\cong 21\%$ ), bei 67 Kindern Asthma ( $\cong 10\%$ ), Heuschnupfen bei 14 Kindern ( $\cong 2\%$ ), Urtikaria bei 15 Kindern ( $\cong 2\%$ ) und Nahrungsmittelallergie bei 12 Kindern ( $\cong 2\%$ ), wobei die Inzidenzen in den 4 verschiedenen Gruppen ähnlich waren.

Das geschätzte Risiko, bei negativer Familienanamnese in den ersten 2.5 Jahren eine atopische Erkrankung zu entwickeln, lag in der Kontrollgruppe, also bei den Kindern ohne Pertussis-Impfung, bei 22.5%, bei den Kindern, die einen Ganzkeimpertussisimpfstoff erhielten, um 1.7 Prozentpunkte niedriger und bei den Kindern der Gruppen 1 und 2, die mit einem azellulären Impfstoff geimpft wurden um 2.3 Prozentpunkte höher. Das bedeutet, dass in der Gruppe, in der mit einem azellulären Impfstoff geimpft wurde, das Atopierisiko verglichen mit der Kontrollgruppe um ca. 10% höher liegt.

Zusammenfassend kommt diese prospektive Studie von Nilsson et al. zu dem Ergebnis, dass die Ganzkeimpertussisimpfung das Atopierisiko nicht erhöht und die beiden azellulären Impfstoffe mit einem leichten bis moderatem Anstieg des Atopierisikos assoziiert sind. Unabhängig von der allergischen Familienanamnese wird von den Autoren die Pertussis-Impfung empfohlen.

Anders als bei der Impfung scheint durch eine Pertussisinfektion das Asthmarisiko eindeutig erhöht und liegt bei 19%, verglichen mit einem Asthmarisiko von 9% ohne vorausgegangene Keuchhustenerkrankung (Nilsson 1998, S.737). Auch andere atopische Erkrankungen werden bei Kindern, die eine Pertussisinfektion durchmachten, häufiger beobachtet (40% versus 29%).

### **1998: I S Farooqi et al.**

Diese retrospektive Kohortenstudie von Farooqi et al. befasst sich mit dem Einfluss von Infektionen, Impfungen (DTP, Polio und Masern) und anderen Faktoren (z.B. Atopie der Mutter, Rauchen der Mutter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Anzahl älterer Geschwister usw.) auf die Entwicklung einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis (atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis/Heuschnupfen,

Asthma) (Farooqi 1998). Im Folgenden wird v.a. auf den Einfluss der Pertussis-Impfung (verabreicht wurde ein Ganzkeimpertussisimpfstoff als DTP-Impfung mit 3, 5 und 9 Monaten) eingegangen.

Retrospektiv wurden die Daten von insgesamt 1934 Personen (geboren zwischen 1975 und 1985) erhoben, das Follow up betrug mindestens 12 Jahre. 66% der Studienteilnehmer wurden komplett, also insgesamt dreimal, gegen Pertussis immunisiert, 7% erhielten eine unvollständige Immunisierung und 27% wurden lediglich gegen DT, nicht aber gegen Pertussis geimpft.

Bei 879 Studienteilnehmern (45.4%) wurde eine atopische Erkrankung diagnostiziert, wobei Asthma bei 25%, atopisches Ekzem bei 19% und Heuschnupfen bei 25% festgestellt wurden. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pertussis-Impfung (vollständig oder unvollständig) und der Entwicklung atopischer Erkrankungen: Die odds ratios lagen dabei bei 1.57 (95%KI: 1.28-1.95) für atopische Erkrankungen insgesamt, bei 1.44 (95%KI: 1.17-1.85) für Asthma, bei 1.56 (95%KI: 1.21-2.02) für Heuschnupfen und bei 1.37 (95%KI: 1.12-2.01) für das atopische Ekzem. Unter Berücksichtigung der anderen Variablen bei den statistischen Berechnungen lag das Risiko für atopische Erkrankungen bei OR=1.76 (95%KI: 1.39-2.23).

Den Ergebnissen dieser Studie nach wird das Risiko für atopische Erkrankungen durch die Pertussis-Impfung erhöht. Allerdings warnen die Autoren vor einer zu unkritischen Interpretation der Ergebnisse, weisen auf die Mängel dieser Studie hin, wie z.B. deren retrospektive Durchführung, die Diagnosestellung durch nur eine ärztliche Stelle usw., und schließen auch weitere Faktoren, die zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse geführt haben könnten (z.B. Anzahl der Arztbesuche) nicht aus.

### **1999: J Henderson et al.**

Henderson et al. untersuchen in dieser prospektiven Kohortenstudie ob bzw. inwieweit die Pertussis-Impfung die Prävalenz der „wheezing illness“ beeinflusst (Henderson 1999).

Dazu wurden die Daten von 9444 Kindern (geboren zwischen dem 01.04.1991 und dem 31.12.1992) bezüglich des Pertussisimpfstatus (eine oder mehrere Impfungen verglichen mit keiner Impfung), Symptomen der „wheezing illness“ und weiteren

Faktoren (z.B. Stilldauer, Alter der Mutter, Rauchen der Mutter, Asthma der Eltern usw.) zu den Zeitpunkten 6, 18, 30 und 42 Monate nach der Geburt erhoben.

Der Begriff „wheezing illness“ wurde anstelle der Diagnose „Asthma“ verwendet und in 5 Kategorien (frühes, spätes, persistierendes, rekurrendes und intermittierendes Auftreten) eingeteilt, wobei frühes „wheezing“, also vor dem 18. Lebensmonat, eher mit Infektionen des Respirationstraktes assoziiert wird, spätes oder persistierendes „wheezing“, v.a. wenn zusätzlich eine positive Familienanamnese vorliegt, eher als Asthma angesehen werden kann.

Mit 6 Monaten waren 88.5% der Studienteilnehmer (8358 Kinder) zumindest einmal gegen Pertussis geimpft worden. Die Prävalenz von „wheezing“ Episoden war im Zeitraum von 7-18 Monaten mit 15.2% (1435 Kinder) am größten, die niedrigste Prävalenz trat vor dem 6. Lebensmonat auf und betrug 8.8% (831 Kinder).

Das relative Risiko für „wheezing“ Episoden war bei geimpften Kindern zu keinem Zeitpunkt signifikant höher als bei nicht geimpften Kindern. Es war am niedrigsten im Zeitraum von 7-18 Monaten ( $RR=0.84$ ), am höchsten vor dem 6. Monat ( $RR=1.0$ ). Ferner erhöhte die Pertussis-Impfung, auch unter Berücksichtigung der anderen Faktoren, für keine der 5 Formen der „wheezing illness“ signifikant das relative Risiko, das wie folgt angegeben wurde:  $RR=0.99$  (95%KI: 0.80-1.23) für das frühe Auftreten,  $RR=0.85$  (95%KI: 0.69-1.05) für das späte Auftreten,  $RR=0.91$  (95%KI: 0.47-1.79) für die persistierende Form,  $RR=0.96$  (95%KI: 0.72-1.26) für die rekurrende Form und  $RR=1.06$  (95%KI: 0.81-1.37) für die intermittierenden Form.

Das Symptom „wheezing“ trat häufiger bei Kindern mit 18 Monaten auf, die nicht gegen Pertussis geimpft worden sind, das späte Auftreten des „wheezing“ wird ebenfalls eher mit nicht geimpften Kindern assoziiert, allerdings nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Kohortenstudie deuten nicht auf einen Kausalzusammenhang zwischen Pertussis-Impfung und der Asthmaentstehung im Kindesalter hin.

#### **2000: E L Hurwitz et al.**

Hurwitz et al. befassen sich in ihrer retrospektiven Querschnittsuntersuchung mit dem Einfluss der DTP-Impfung auf die Asthma- und Allergieentstehung (Hurwitz 2000).

Die Daten von 13612 Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 16 Jahren bezüglich Impfstatus, Auftreten asthmatischer oder anderer allergischer Symptome sowie

weiterer Faktoren (Alter, Geschlecht, Haustiere, Asthma oder Allergien in der Familie usw.) gingen in die Studie mit ein.

Von den 13612 Kindern haben 13328 die DTP- oder Tetanus -Impfung erhalten, 284 Kinder stellen eine ungeimpfte Gruppe dar. Vergleicht man die Asthmahäufigkeit in den beiden Gruppen, so wurde bei 996 geimpften Kindern (=9.5%) Asthma diagnostiziert, in der ungeimpften Gruppe nur bei 10 Kindern (=4,5%): Das Asthmarisiko in der geimpften Gruppe wurde mit  $OR=2.20$  (95%KI: 0.70-6.84) berechnet, nach Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen lag es bei  $OR=2.00$  (95%KI: 0.59-6.74): Die odds ratio für Asthma ist für geimpfte Kinder also doppelt so hoch wie für ungeimpfte. Dieser Zusammenhang zwischen Impfung und Asthmaentstehung ist jedoch abhängig vom Alter des Kindes und ist am größten bei Kindern zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr.

Neben Asthma wurden auch andere allergische Erkrankungen häufiger bei geimpften als bei ungeimpften Kindern gefunden. So lag z.B. bei geimpften Kindern das Risiko für, auf eine Allergie zurückzuführende, respiratorische Symptome in den zurückliegenden 12 Monaten bei einer angepassten odds ratio von 1.63 (95%KI: 1.05-2.54).

Eine Assoziation zwischen Impfung und Heuschnupfen war hingegen nicht ersichtlich ( $OR=0.82$ ; 95%KI: 0.16-4.35). Auch wurde zwischen den insgesamt 4802 geimpften und ungeimpften Kindern, bei denen ein allergischer Hauttest durchgeführt wurde, kein Unterschied bezüglich einer atopischen Disposition gefunden; Atopie scheint also nicht durch die Impfung induziert zu werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen zwar für einen Kausalzusammenhang zwischen DTP- oder T-Impfung und der Asthma- bzw. Allergieentstehung, allerdings weisen die Autoren auch auf die limitierenden Faktoren in der Studiendurchführung hin, die eine definitive Aussage über eine positive Assoziation nicht zulassen, wie z.B. die geringe Anzahl ungeimpfter Kinder, Studiendesign usw.

### **2001: H R Anderson et al.**

In dieser Studie wird die Hypothese, Impfungen stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung atopischer Erkrankungen, anhand von Daten aus der „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC) untersucht (Anderson 2001). Die ISAAC ist eine Studie, an der 56 Länder mit insgesamt 154 Zentren beteiligt sind.

Immunisierungsdaten waren in 92 Zentren vorhanden und die Anzahl der Kinder pro Zentrum betrug im Mittel 3000 (Median).

In einer ökologischen Analyse wurde die Häufigkeit atopischer Erkrankungen (Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis) mit 6/7 und mit 13/14 Jahren den Immunisierungsraten von BCG, DTP und Masern gegenübergestellt. Im Folgenden wird v.a. der Einfluss der DTP-Impfung besprochen, bei der als Pertussiskomponente ein Ganzkeimimpfstoff verwendet wurde.

Bei den 13jährigen Kindern waren die lokalen Immunisierungsraten signifikant negativ mit dem Auftreten von Asthmasymptomen, Heuschnupfen und atopischem Ekzem assoziiert. Der Rank Korrelationskoeffizient betrug für Asthmasymptome – 0.53 (95%KI: -1.49;0.43), für Heuschnupfen –0.60 (95%KI: -1.02;-0.19) und für das atopische Ekzem –0.27 (95%KI: -0.76; 0.21). Bei den 6-7jährigen Kindern war kein Zusammenhang erkennbar.

Diese Studie erbringt keine Ergebnisse, die die Hypothese eines Kausalzusammenhanges zwischen der DTP-Impfung und der Entstehung atopischer Erkrankungen stützen könnten, ganz im Gegenteil, eine negative Assoziation wurde festgestellt.

#### 4.4.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang DTP-Impfung und Asthma sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang DTP-Impfung und Asthma sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>	Nilsson, 1998 ( Kausalität bei azellulärer Pertussiskomponente)	1b / A	Nilsson, 1998 (keine Kausalität bei Ganzkeim Pertussiskomponente)	1b / A
<i>Kohortenstudie</i>	Kemp, 1997 Farooqi, 1998	2b / B	Nilsson, 1996 Henderson, 1999	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>				
<i>Querschnittsstudien</i>	Odent, 1994 Hurwitz, 2000	3b / B	Anderson, 2001	3b / B
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>				
<i>Fallberichte/Fallserien</i>				
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>				

Tabelle 13a: Einteilung der Studien zu „DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI) oder Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1994	Odent (Odent 1994)	Querschnittsstudie	3b / B	<b>448 Kinder</b> , davon 243 gegen Pertussis geimpft		<ul style="list-style-type: none"> <li>- in der geimpften Gruppe: 26 Kinder mit Asthma (10.69%)</li> <li>- in der ungeimpften Gruppe: 4 Kinder mit Asthma (1.97%)</li> </ul> <p>Ergebnis spricht für Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Asthmaentstehung</p>	Asthmarisiko in der geimpften Gruppe: RR=5.43 (1.93-15.30)	

1996	Nilsson (Nilsson 1996)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	<p><b>9617 Kinder</b> (geboren 1992) mit DTP bzw. DT Impfung</p> <p><b>Gruppe 1:</b> 2511 Kinder mit 2 Komponenten azellulärem Impfstoff geimpft</p> <p><b>Gruppe 2:</b> 2532 Kinder mit 5 Komponenten azellulärem Impfstoff geimpft</p> <p><b>Gruppe 3:</b> 2053 Kinder mit Ganzkeim- impfstoff geimpft</p> <p><b>Gruppe 4:</b> 2521 Kinder nur DT - Impfung ohne Pertussis- komponente erhalten</p>	<p>-Prävalenz der Symptome für Asthma ,Heuschnupfen und atopisches Ekzem nicht signifikant unterschiedlich in den verschiedenen Gruppen</p> <p>- Pertussisimpfung (azellulärer Impfstoff oder Ganzkeimimpfstoff) ohne Einfluss auf Asthma und Allergieentstehung</p>	<p><b>1. „wheezing“:</b> Gruppe 1: 21.7% Gruppe 2: 20.3% Gruppe 3: 21.4% Gruppe 4: 21.5%</p> <p><b>2. Juckreiz:</b> Gruppe 1: 16.2% Gruppe 2: 15.2 % Gruppe 3: 14.7 % Gruppe 4: 15.2 %</p> <p><b>3. Niesen:</b> Gruppe 1: 2.1% Gruppe 2: 2.1% Gruppe 3: 2.6% Gruppe 4: 1.9%</p>	
1997	Kemp (Kemp 1997)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	<p><b>1265 Kinder</b> (geboren 1977), davon 1242 Kinder mit und 23 Kinder ohne DTP- und Polioimpfung</p>	<p>Berechnung des relativen Risikos in der geimpften Kohorte für</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asthma Episoden</li> <li>2. Mindestens einen Arztbesuch wegen Asthma</li> <li>3. Mindestens einen Arztbesuch wegen einer allergischen Erkrankung</li> </ol> <p>jeweils bis zum 16.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RR=2.9 (0.8- 23.6)</li> <li>2. RR=2.7 (0.7- 22.3)</li> <li>3. RR=5.6 (1.0- 22.6)</li> </ol>	<p>- Kein Zusammenhang zwischen Masernimpfung und Asthma (RR=1.0; 95%KI: 0.9-1.1)</p> <p>- Aussagekraft der Studie stark durch die nur sehr geringe Anzahl der ungeimpften Kinder (23) eingeschränkt</p>

					Lebensjahr  Kein deutlicher Zusammenhang zwischen Impfung und Ekzementwicklung  Ergebnisse sprechen für ein erhöhtes Asthma- und Allergierisiko(untersuchte Allergien: Rhinitis, Urtikaria und Nahrungsmittelallergien) nach DTP-und Polio-Impfung	RR=1.3 (0.5-2.8)	
1998	Nilsson (Nilsson 1998)	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie	1b / A	<b>669 Kinder</b> mit DTP bzw. DT Impfung  <b>Gruppe 1:</b> mit 2 Komponenten azellulären Impfstoff geimpft <b>Gruppe 2:</b> mit 5 Komponenten azellulärem Impfstoff geimpft <b>Gruppe 3:</b> mit Ganzkeimimpfstoff geimpft <b>Gruppe 4:</b> Nur DT - Impfung ohne Pertussiskomponente erhalten	- Inzidenzen von Asthma, Heuschnupfen , atopischem Ekzem, Urtikaria und Nahrungsmittelallergie in den 4 Gruppen ähnlich  - geschätztes Risiko einer atopischen Erkrankung in den ersten 2.5 Jahren bei den Kindern, die einen azellulären Impfstoff erhielten, um ca. 10% höher verglichen mit den Kindern, die nicht gegen Pertussis geimpft waren  → Ganzkeimpertussisimpfung führt zu keinem, Impfung mit einem azellulären Pertussisimpfstoff zu einem leichten Anstieg des Atopierisikos	Risiko für eine atopische Erkrankung in den ersten 2.5 Jahren <b>In Gruppe 4</b> 22.5% <b>In Gruppe 3</b> um 1.7 Prozentpunkte niedriger <b>In Gruppe 1 u. 2</b> (zusammengefasst) um 2.3 Prozentpunkte höher	Asthma- und Atopierisiko , laut Ergebnissen dieser Studie, nach Pertussisinfektion erhöht

1998	Farooqi (Farooqi 1998)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	<b>1934 Kinder</b> (geboren zwischen 1975 und 1985), davon 66% vollständig (dreimal), 7% unvollständig und 27% nicht gegen Pertussis immunisiert	- Signifikanter Zusammenhang zwischen Pertussisimpfung (vollständig oder unvollständig) und dem Auftreten atopischer Erkrankungen	<b>Für atopische Erkrankungen insgesamt:</b> OR=1.57 (1.28-1.95) <b>Für Asthma:</b> OR=1.44 (1.17-1.85) <b>Für Heuschnupfen:</b> OR=1.56 (1.21-2.02) <b>Für atopisches Ekzem:</b> OR=1.37 (1.12-2.01)  Unter Berücksichtigung anderer Einflussgrößen: OR für atopische Erkrankungen = 1.76 (1.39-2.23)	- Ebenfalls signifikanter Zusammenhang zwischen <ul style="list-style-type: none"> <li>Atopie der Mutter und atopischen Erkrankungen: OR=1.97 (1.46-2.66)</li> <li>Behandlung mit oralen Antibiotika in den ersten beiden Lebensjahren und atopischen Erkrankungen: OR=2.07 (1.64-2.60)</li> </ul> - nicht optimales Studiendesign schränkt, laut Autoren, die Aussagekraft der Studie ein
1999	Henderson (Henderson 1999)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	<b>9444 Kinder</b> (geboren zwischen dem 1.4.91 und dem 31.12.92), von denen ca. 88.5% (8351) mit 6 Monaten mindestens einmal gegen Pertussis geimpft wurden	- Zu keinem Zeitpunkt signifikant erhöhtes Risiko für mehr als 2 „wheezing“ Episoden bei geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Kindern  - kein signifikant erhöhtes Risiko für irgendeine der 5 Formen der „wheezing illness“ nach	0-6 Monate: RR=1.21 (0.92-1.60) 7-18 Monate: RR=0.92 (0.74-1.13) 19-30 Monate: RR=0.93 (0.75-1.16) 31-42 Monate: RR=0.95 (0.84-1.07)  Früh: RR=0.99 (0.80-1.23) Spät:	Daten aus der „Avon longitudinal study of pregnancy“

						<p>Pertussisimpfung</p> <p>RR=0.85 (0.69-1.05)          Persistierend:          RR=0.91 (0.47-1.79)          Rekurrend:          RR=0.96 (0.72-1.26)          Intermittierend:          RR=1.06 (0.81-1.37)</p> <p>→ Kein Kausalzusammenhang zwischen Pertussis-Impfung und Asthmaentstehung festgestellt</p>	
2000	Hurwitz (Hurwitz 2000)	Datenerhebung aus dem „Third National Health and Nutrition Examination Survey von 1988-1994  Querschnittsstudie	3b / B	<b>13612 Kinder</b> , davon 13328 Kinder mit DTP- oder T-Impfung, 284 Kinder ohne Impfung	<p>- Asthma häufiger bei den geimpften Kindern</p> <p>- erhöhtes Asthmarisiko nach der Impfung, v.a. bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren</p> <p>- auch Zusammenhang zwischen Impfung und anderen allergischen Erkrankungen, z.B. durch</p>	<p>- Asthmahäufigkeit in der geimpften Gruppe: 9.5% (=996 Kinder), in der ungeimpften Gruppe 4.5% (=10 Kinder)</p> <p>- OR=2.20 (0.70-6.84) bzw. OR=2.00 (0.59-6.74) nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren (adjusted)</p> <p>- OR=1.63 (1.05-2.54) adjusted</p>	Limitationen der Studie u.a. kleine Anzahl der ungeimpften Kinder (284), Studiendesign usw.

					<p>Allergie hervorgerufene respiratorischen Symptome (z.B. Sinusitis, „wheezing“...)</p> <p>- kein Zusammenhang zwischen Impfung und Heuschnupfen</p> <p>- kein Unterschied im Atopie-Hauttest zwischen geimpften und ungeimpften Kindern</p> <p>→ Ergebnisse sprechen für Kausalzusammenhang zwischen DTP- oder T-Impfung und dem Auftreten von Asthma und Allergien</p>	<p>- OR=0.82 (0.16-4.35)</p>	
2001	Anderson (Anderson 2001)	Querschnittsstudie (Daten aus der ISAAC)	3b / B	Daten aus der ISAAC, an der 56 Länder mit insgesamt 154 Zentren beteiligt sind; Median der teilnehmenden Kinder pro Zentrum: 3000	<p>- im Alter von 6-7 Jahren kein Zusammenhang zwischen DTP-Impfung und atopischen Erkrankungen</p> <p>- im Alter von 13 Jahren signifikant negativer Zusammenhang der DTP-Impfung mit dem Auftreten von Asthmasymptomen, Heuschnupfen und atopischem Ekzem</p> <p>→ Hypothese eines Kausalzusammenhanges zwischen DTP-Impfung und atopischen Erkrankungen kann nicht unterstützt werden</p>	<p>- Rank Korrelationskoeffizient: für <i>Asthmasymptome</i>: -0.53 (-1.49;0.43) für <i>Heuschnupfen</i>: -0.60 (-1.02;-0.19) für atopisches Ekzem: -0.27 (-0.76;0.21)</p>	<p>- ISAAC= International Study of Asthma and Allergies in Childhood</p> <p>- zwischen Masernimpfung und Heuschnupfen sowie atopischem Ekzem wurde ebenfalls ein signifikant negativer Zusammenhang herausgefunden</p>

Tabelle 13b: Studienergebnisse: DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen

#### 4.4.3. Diskussion

Bevor die verschiedenen Studienergebnisse zum Thema DTP-Impfung und Asthma-/Allergieentwicklung diskutiert werden, wird zunächst einmal auf die immunologischen Grundlagen der Allergieentstehung und die Hypothesen, wodurch die Impfung darauf Einfluss nehmen könnte, eingegangen.

Allergische Reaktionen vom Soforttyp (Typ 1), zu denen auch allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma gehören, sind IgE vermittelt (Holländer 1994; König 1994). Die Mechanismen der Induktion /Suppression der IgE Synthese werden im Folgenden vereinfachend dargestellt: Grundsätzlich unterscheidet man zwei verschiedene Arten von T-Helferzellen, die als T-Helferzellen 1 (Th1) und T-Helferzellen 2 (Th2) bezeichnet werden. Th1 bilden IL-2, IL12, IFN $\gamma$  und TNF $\beta$ , Th2 synthetisieren IL-4 und IL-5. Die IgE Synthese wird v.a. von zwei dieser Mediatoren reguliert, nämlich von IL-4, das von Th2 gebildet wird und zu einer Induktion der Synthese von IgE führt, sowie von Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), das von Th1 synthetisiert wird und die IgE Synthese supprimiert. Das bedeutet, dass Th2 vermittelte Immunantworten indirekt die Allergieentstehung fördern könnten, wohingegen Th1 vermittelte Immunreaktionen dieser entgegenwirken könnten.

Wie können diese immunologischen Grundlagen jetzt auf die Rolle von Impfungen und Infektionen übertragen werden?

Verschiedene Infektionen fördern durch Initiierung der Th2 und damit auch der IgE Bildung eine Allergieentstehung, andere Infektionen induzieren dagegen Th1 und können damit auch gegen Allergien schützen (Pershagen 2000). Auf diesen möglichen „protektiven“ Effekt mancher Infektionen wird auch der umgekehrte Zusammenhang zwischen Anzahl der Geschwister und Atopiehäufigkeit zurückgeführt. Impft man jetzt aber gegen diese „protektiven“ Infektionen, so wird die gegen Allergien schützende Th1 Induktion verhindert.

Hurwitz et al. stellen diesen Zusammenhang folgendermaßen dar: Innerhalb der ersten 5 Lebensjahre kommt es, durch natürliche Infektionen und andere Umweltfaktoren, zu einem „Switch“ hin zu vermehrter Th1-Aktivität. Wird dieser Shift von Th2 zu Th1 durch DTP- o. T-Impfung verhindert, so fördert die dysregulierte Th2 Funktion die Allergieentstehung (Hurwitz 2000). Möglich wäre neben einer Unterdrückung der Th1 Induktion durch fehlende Infektionen auch eine direkte Förderung Th2 induzierter Effekte durch die Impfung.

Bekannt ist außerdem die Neigung des Pertussisantigens, die IgE Antwort zu stimulieren. Allerdings herrschen noch Unklarheiten darüber, ob diese Stimulation mehr durch Infektion oder Impfung hervorgerufen wird und wie groß die klinische Relevanz ist (Henderson 1999).

Betrachtet man die Ergebnisse der Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Pertussis- / DTP-Impfung und der Asthma- bzw. Allergieentstehung untersuchen, so ist es schwierig, eine eindeutige Stellungnahme abzugeben bzw. sich definitiv für oder gegen einen Kausalzusammenhang auszusprechen, weil fast genauso viele Studien dafür wie dagegen gefunden wurden. Auch die Evidenzkriterien der Studien für bzw. gegen einen Kausalzusammenhang unterscheiden sich nicht, so dass diese hier keine Hilfestellung zur Bewertung der Studienlage geben können.

Bei Odent et al. liegt das relative Risiko für die Asthmaentstehung in einer gegen Pertussis geimpften Gruppe am höchsten und beträgt  $RR=5.43$  (95%KI: 1.93-15.30) (Odent 1994). Diese Studie ist mit einem Evidenzgrad von 3b / B zu bewerten. In anderen Studien (mit Evidenzgraden von 2b / B und 3b / B) sprechen die Ergebnisse ebenfalls für einen Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Asthma:  $RR=2.9$  (95%KI: 0.8-23.6) bei Kemp,  $OR=1.44$  (95%KI: 1.17-1.85) bei Farooqi,  $OR=2.00$  (95%KI: 0.59-6.74) bei Hurwitz; Nilsson et al. finden in ihrer randomisierten Studie mit dem Evidenzgrad 1b / B heraus, dass nicht nach Impfung mit einem Ganzkeimimpfstoff, aber mit einem azellulären Pertussisimpfstoff das Atopierisiko leicht erhöht ist (Kemp 1997; Farooqi 1998; Nilsson 1998; Hurwitz 2000). Diese „positiven“ Ergebnisse werden bezüglich ihrer Aussagekraft jedoch dadurch vermindert, dass in den Studien von Kemp und Hurwitz nur eine kleine Anzahl von Kindern keine Impfung erhalten hatten.

Fast genauso viele Studien, deren Evidenzgrad zwischen 1b / B und 3b / B variiert, kommen allerdings zu dem Ergebnis, es bestehe kein Anhaltspunkt dafür, dass die Pertussis-Impfung zu einem Anstieg des Asthma-/ Allergierisikos führt (Nilsson 1996; Nilsson 1998; Henderson 1999; Anderson 2001); Anderson et al. finden in ihrer 2001 durchgeführten Querschnittsstudie mit dem Evidenzgrad 3b / B sogar einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der DTP-Impfung und dem Auftreten von Asthmasymptomen ( $RK(\text{Rank Korrelationskoeffizient})=0.53$  (95%KI: -1.49;0.43)),

Heuschnupfen (RK=-0.60 (95%KI: -1.02;-0.19)) und atopischem Ekzem (RK=-0.27 (95%KI: -0.76;0.21)) (Anderson 2001).

Nach Bearbeitung des Kapitels kann also die Frage nach einem möglichen Zusammenhang nicht eindeutig geklärt werden. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Pertussis-Impfung das Asthmarisiko – in welcher Weise auch immer – erhöhen könnte. Um jeden Zweifel auszuschließen sind noch weitere, möglichst randomisierte kontrollierte Studien notwendig. Allerdings darf wohl auch ein „positiver“ Zusammenhang nicht dazu führen, dass die Akzeptanz der Pertussis-Impfung sinkt, zumal die Durchimpfungsraten noch weit vom Optimum entfernt sind. Pertussis ist v.a. für Säuglinge eine sehr ernste, in einigen Fällen sogar lebensbedrohliche Erkrankung, die, auch zugunsten möglicher Allergien, nicht riskiert werden darf.

## **5. Poliomyelitis-Impfung**

### **5.1. Poliomyelitis**

#### **5.1.1. Ätiologie**

Das Poliovirus (Serotypen 1-3) gehört zur Gruppe der Enteroviren, RNA-Viren aus der Familie der Picornaviridae, und wird durch Schmierinfektion übertragen (Morag 2000; Sutter 1999; Quast 1997).

#### **5.1.2. Epidemiologie**

Das Eradikationsprogramm der WHO mit dem Ziel, die Poliomyelitis bis zum Jahr 2000 weltweit auszurotten, ist zwar nicht ganz gelungen, führte allerdings zu erheblichen Erfolgen: So wurde bereits 1994 der gesamte amerikanische Kontinent als poliofrei erklärt, in Europa wurden seit 1999 keine autochtonen Poliomyelitisfälle mehr beobachtet, in Deutschland sogar schon seit 1990 nicht mehr (Robert Koch-Institut 2000a). Im Juni 2002 wurde die Eliminierung der Poliomyelitis in Europa erreicht (Robert Koch-Institut 2002a).

Im Jahr 2003 war nur noch in 6 Ländern (Nigeria, Indien, Pakistan, Niger, Afghanistan und Ägypten) ein endemisches Vorkommen der Poliomyelitis zu beobachten (Robert Koch-Institut 2004c). Innerhalb des Jahres 2005 soll nun weltweit die Zirkulation des Polowildvirus zum Erliegen gebracht werden.

#### **5.1.3. Klinik**

Man unterscheidet eine inapparente Infektion ohne klinische Symptome (90-95%), eine abortive Form der Poliomyelitis, eine nonparalytische und eine paralytische Poliomyelitis (Morag 2000; Plotkin 1999b; Sutter 1999; Quast 1997; Seige 1995).

Die abortive Polio stellt sich als kurze, febrile Erkrankung mit Übelkeit, Erbrechen, Kopfweh, Halsweh und abdominellen Beschwerden dar.

Bei der nonparalytischen Polio sind diese Symptome stärker, zusätzlich treten meningeale Beschwerden wie z.B. Nackensteifheit auf.

Weniger als 1% der Infizierten zeigen das für die paralytische Poliomyelitis typische Krankheitsbild. Auf die oben beschriebenen „Prodromalerscheinungen“ folgt ein symptomfreies Intervall von 1 bis 3 Tagen, bevor die schlaffe Lähmung auftritt. In den meisten Fällen handelt es sich um eine spinale Paralyse (ca. 80%), bei der vor allem

die Extremitätenmuskulatur gelähmt ist, seltener um eine bulbäre Paralyse mit Lähmung motorischer Hirnnervenkerne oder um eine bulbospinale Mischform. Die Inkubationszeit bis zum Auftreten erster Symptome beträgt 3-6 Tage, bis zum Auftreten erster Lähmungserscheinungen 7-21 Tage.

Bei der Kombination Fieber, Kopfweh, Genick- und Rückenschmerzen, asymmetrische, schlaffe Lähmung ohne Sensibilitätsstörungen muss in die diagnostischen Überlegungen immer eine Kinderlähmung miteinbezogen werden.

Die Prognose der Kinderlähmung ist abhängig vom Verlauf. Bei der paralytischen Form liegt die Letalität bei 2-20%, bei ca. 50% der Gelähmten bleiben Restlähmungen bestehen.

Nach einem Intervall von 15-40 Jahren nach durchgemachter paralytischen Polio kann (bei ca. 30-40%) das sogenannte „Post-Polio-Syndrom“ auftreten, bei dem es zur erneuten Exazerbation bzw. zum neuen Auftreten von Muskelschmerzen, Schwäche und Lähmungserscheinungen kommt.

<b>Verlaufsformen d. Poliomyelitis</b>	<b>Bemerkungen</b>
Inapparent	Bei 90-95% der Infizierten
Abortiv	Kurze, febrile Erkrankung
Nonparalytisch	Zusätzlich Nackensteifheit
Paralytisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei &lt;1% der Infizierten</li> <li>- Spinale Paralyse in ca. 80% der Fälle mit paralytischer Poliomyelitis</li> <li>- Seltener bulbäre Paralyse oder bulbospinale Mischform</li> <li>- Letalität 2-20% bei der paralytischen Verlaufsform</li> <li>- Restlähmungen bei ca. 50% der Gelähmten</li> </ul>

Tabelle 14: Verlaufsmöglichkeiten der Poliomyelitis (Quast 1997; Morag 2000; Seige 1995)

#### **5.1.4. Therapie**

Bei der Poliomyelitis Erkrankung ist keine spezifische Therapie bekannt, lediglich symptomatische Maßnahmen kommen zum Einsatz (Seige 1995; Belohradsky 2000)

#### **5.1.5. Immunisierung**

Eine globale Eradikation ist nur dann möglich, wenn alle Personen gegen Polio immun sind. Auch wenn – wie in Deutschland - keine autochtonen Poliomyelitisfälle mehr beobachtet werden, so kann auf eine Impfung trotzdem nicht verzichtet werden, da immer noch die Gefahr besteht, sich an aus dem Ausland importierten Wildviren zu infizieren (Robert Koch-Institut 2002g).

Weil bei der Impfung mit dem Lebendimpfstoff (OPV), die als Schluckimpfung bekannt ist, die Gefahr einer impfassozierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) besteht (Inzidenz der VAPP ca. 1:4.5 Millionen bei Impflingen und 1:11 Millionen bei Kontaktpersonen) empfiehlt die STIKO seit 1998 ausschließlich die Impfung mit inaktivierten Polio-Vakzine (IPV), und zwar nach Vollendung des 2., 4. sowie 11.-14. Lebensmonats (Robert Koch-Institut 2004a; Diedrich 1999). Eine Auffrischimpfung soll im Alter von 9-17 Jahren durchgeführt werden.

#### **5.1.6. Impfraten**

Die Durchimpfungsraten gegen Poliomyelitis liegen laut einer Untersuchung des RKI an ca. 610000 Kindern in 11 Bundesländern zum Zeitpunkt der Einschulung 1997/1998 bei ca. 90% und damit relativ günstig (Robert Koch-Institut 1999). Auch in einer späteren Untersuchung an 629 969 Kindern lagen die Polio-Impfraten bei der Schuleingangsuntersuchung 1998-2001 mit 95.4% weiterhin sehr hoch (Robert Koch-Institut 2002c). Wegen der Gefahr von Polio-Importfällen ist es wichtig, dass in Deutschland die Impfraten bei Kindern und Jugendlichen auch weiterhin über 90% liegen ( Robert Koch-Institut 2002g).

### 5.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Polio-Impfung (IPV)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Allgemeinreaktionen (Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptome, gastrointestinale Beschwerden)	(sehr) selten
Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerzen, Verhärtungen an der Injektionsstelle)	(Sehr) selten

Tabelle 15: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Polio-Impfung (IPV) (Aventis Pasteur MSD 2001; Chiron Behring Vaccines 2003b; Robert Koch-Institut 2004b)

#### Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Polio-Impfung (IPV)</b>	<b>Häufigkeit</b>
Allergische Reaktionen, z.B. Urtikaria	Äußerst selten

Tabelle 16: Komplikationen der Polio-Impfung (IPV)  
(Aventis Pasteur MSD 2001 ; Chiron Behring Vaccines 2003b)

#### Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Polio-Impfung (IPV) und Hypothesen:

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Neurologische Störungen ( z.B. Kopfschmerzen, Neuritis; Sensibilitätsstörung, Gangunsicherheit, Querschnittsmyelitis, Guillain-Barré-Syndrom)	Einzelfälle

Thrombozytopenie	
SIDS	postuliert

Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Polio-Impfung (IPV) und Hypothesen  
(Aventis Pasteur MSD 2001 ; MMWR 1996)

## **5.2. DTP-Impfung / Polio-Impfung und Sudden Infant Death Syndrome**

Auch wenn ein Rückgang der Inzidenz des Plötzlichen Kindstodes zu verzeichnen ist (Inzidenz in Deutschland 1986-1988 1.5/1000 Lebendgeborene, 1998 0.7/1000 Lebendgeborene), so stellt das Sudden Infant Death Syndrome dennoch die Haupttodesursache im Säuglingsalter dar (Bruns-Philipps 2002). Die meisten Todesfälle ereignen sich dabei vom zweiten bis zum vierten Lebensmonat, fallen also zeitlich mit dem Beginn des empfohlenen Impfprogramms zusammen.

Die damit verbundene Frage nach einem möglichen Kausalzusammenhang zwischen der DTP-Polio-Impfung und SIDS soll im Folgenden geklärt werden.

### **5.2.1. Studienergebnisse**

Da sich die Studien zu DTP-Impfung-SIDS und Polioimpfung-SIDS überschneiden, werden diese zusammen besprochen. Wie im Folgenden zu sehen ist, liegt das Hauptaugenmerk der Studien auf dem Einfluss der Keuchhustenimpfung auf die SIDS Entstehung.

Wenn von der Polioimpfung gesprochen wird, so ist oft nicht ersichtlich, ob mit OPV oder IPV geimpft wurde.

#### **1991: A Steinschneider et al.**

Diese prospektive Kohortenstudie aus den USA beschäftigt sich mit der Frage, ob bei Geschwistern von SIDS Opfern die Inzidenz von Apnoe (länger als 15 Sekunden) und Bradykardie (länger als 10 Sekunden) nach der 1.DTP-Impfung erhöht ist (Steinschneider 1991).

Die insgesamt 30tägige Studie wurde in 3 Perioden eingeteilt, wobei die erste den Zeitraum von 10 Tagen vor der DTP-Impfung (=prä-DTP-Periode), die zweite den Zeitraum von 10 Tagen unmittelbar nach der DTP-Impfung (=DTP-Periode) und die dritte den Zeitraum von 10 Tagen nach der DTP-Periode (=post-DTP-Periode) umfasst. Die Anzahl der Apnoe- und Bradykardiefälle während der Studie wurde mit der 30 Tage vor und nach der Studienzeit verglichen.

Die Studienteilnehmer sind 100 durch den Monitor überwachte Kinder (51 Jungen und 49 Mädchen), von denen 92% bis zum 135. Lebenstag und 8% bis zum 213. Lebenstag die 1. DTP-Impfung erhielten.

In den 30 Tagen vor und nach der Studie traten bei insgesamt 17 Kindern Episoden von Apnoe und/oder Bradykardie auf. Sowohl in der prä- als auch in der DTP-Periode wurde kein Kind durch Apnoe oder Bradykardie auffällig, in der post-DTP-Periode wurde ein Fall von Apnoe (16 Sekunden) und 1 Fall von Bradykardie (11 Sekunden) festgestellt. Der Inzidenzunterschied in den drei Perioden war nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studie geben keinerlei Hinweis auf einen Inzidenzanstieg von Apnoe und Bradykardie nach der 1. DTP-Impfung bei Geschwistern von SIDS Opfern, die ein erhöhtes Risiko haben, ebenfalls am plötzlichen Kindstod zu sterben. Es deutet nichts darauf hin, dass die DTP-Impfung irgendeinen Einfluss auf respiratorische Veränderungen ausübt.

Allerdings sind weitere Studien zu diesem Thema notwendig, um die Ergebnisse, die nur auf eine bestimmte Gruppe, nämlich auf Geschwister von SIDS Opfern zutrifft, auf alle Kinder übertragen zu können.

#### **1995: A P Jonville-Béra et al.**

Diese französische retrospektive Fall-Kontroll-Studie untersucht den Einfluss der DTP-Polio-Impfung auf das SIDS Risiko (Jonville-Béra 1995).

118 Kinder (885 Jungen und 33 Mädchen) die zwischen dem 1. Januar 1983 und dem 31. Dezember 1987 geboren wurden und den plötzlichen Kindstod starben wurden 332 Kontrollen (239 Jungen und 93 Mädchen) gegenübergestellt. Von den SIDS Opfern erhielten 38 (32.2%) mindestens eine tetra- oder trivalente Impfung, von den 332 Kontrollen wurden 90 (27.1%) mindestens einmal gegen DTP bzw. DTP-Polio geimpft. Das Alter zum Zeitpunkt der 1. Impfung war bei den Fällen und Kontrollen nahezu gleich (101.4 Tage versus 111.7 Tage).

Die odds ratio, am plötzlichen Kindstod zu sterben betrug für geimpfte Kinder 1.9 (95%KI: 0.9-3.9). Dieser Zusammenhang ist noch nicht, aber beinahe signifikant. Bei 18 der verstorbenen Kinder war das Intervall zwischen Impfung und Tod bekannt, es lag bei 1-84 Tagen (Median 7 Tage, Mittelwert  $15.5 \pm 20$  Tage).

Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch zwischen dem Impfstatus der Fälle und dem der Kontrollen im Alter unter 3 Monaten festgestellt. 9% der Kinder, die in diesem Alter an SIDS starben, waren geimpft, wohingegen keines der gesunden Kontrollkinder zu diesem Zeitpunkt eine Impfung erhalten hatte. Allerdings muss

dieses Ergebnis noch durch andere Studien überprüft und bestätigt werden, da hier nur eine „Untergruppe“ der gesamten Studiengruppe betroffen war.

Jonville-Béra et al. weisen darauf hin, dass mögliche SIDS Risikofaktoren wie sozioökonomische sowie physiologische und pathophysiologische Faktoren von Mutter und Kind das Ergebnis beeinflussen haben können. Außerdem sei ein Kausalzusammenhang zwischen DTP-Polio-Impfung und SIDS nur schwierig festzustellen, da das Impfalter mit dem Alter zusammentrifft, mit dem die meisten SIDS Fälle eintreten, nämlich mit 2 und 3 Monaten.

In dieser Studie wird die Impfung nicht als Risikofaktor für SIDS gesehen, eine Änderung im Impfplan nicht empfohlen.

### **1995: E A Mitchell et al.**

In dieser großen Fall-Kontroll-Studie aus Neuseeland, die über einen Zeitraum von 3 Jahren 78% aller Lebendgeburten in Neuseeland erfasst, traten insgesamt 485 SIDS Fälle auf, deren Immunisierungsraten mit denen von 1800 Kontrollen verglichen wurden (Mitchell 1995).

Das Immunisierungsprogramm in Neuseeland sieht eine BCG-Impfung für Risikokinder bei Geburt vor, sowie für alle Kinder eine DTP-Impfung mit 6 Wochen, eine DTP+Polio-Impfung mit 3 und mit 5 Monaten und die Hepatitis B-Impfung mit ca. 6 Wochen, 3 und 15 Monaten.

Die Studie erbrachte das Ergebnis, dass für Kinder, die mit 6 Wochen keine Impfung erhielten, das SIDS Risiko, auch unter Berücksichtigung anderer Einflussgrößen (z.B. Faktoren während Schwangerschaft, Geburtsgewicht...), signifikant erhöht war: Das relative Risiko lag hier bei 2.1 (95%KI: 1.2-3.5). Wurden die Kinder zu den anderen Zeitpunkten nicht geimpft, so blieb dies ohne signifikanten Einfluss auf das SIDS Risiko (keine Impfung bei Geburt: RR=1.1 (95%KI: 0.8-1.6); keine Impfung mit 3 Monaten: RR=1.3 (95%KI: 0.7-2.5); keine Impfung mit 5 Monaten: RR=2.6 (95%KI: 0.9-7.5)).

Außerdem wurde festgestellt, dass 4 Tage unmittelbar nach der Impfung ein signifikant erniedrigtes SIDS Risiko besteht: OR= 0.5 (95%KI: 0.2-0.9).

Auch wenn diese Studie einen protektiven Effekt der Impfung für den plötzlichen Kindstod nicht beweist, so zeigen die Ergebnisse jedoch, dass Impfung kein Risikofaktor für das Auftreten von SIDS ist.

**1996: H J Schmitt et al.**

Diese deutsche prospektive Kohortenstudie prüft die Sicherheit eines 3 Komponenten azellulären Pertussisimpfstoffes an 22505 gesunden Kindern im Alter von 8-24 Wochen, die mit 3, 4 und 5 Monaten eine DTaP-Impfung erhielten (Schmitt 1996).

Nach Verteilung von insgesamt 67000 Impfdosen wurden 153 (0.23%) schwere unerwünschte Ereignisse gemeldet, wobei bei 7 Kinder der plötzliche Kindstod eintrat, davon bei 3 Kindern 8-14 Tage, bei 3 Kindern 15-30 Tage und bei 1 Kind 2 Monate nach der Impfung.

Die geschätzte SIDS Inzidenz zum Studienzeitpunkt lag bei 1.0-1.7 pro 1000 Geburten, also bei 0.1-0.17%. Die SIDS Inzidenz, die während der dreimonatigen Studienzeit beobachtet wurde betrug 1/3215 (0.031%) und war damit nicht höher als erwartet.

Die Autoren schlussfolgern, dass von einem Kausalzusammenhang zwischen DtaP-Impfung und SIDS diesen Daten nach nicht ausgegangen werden kann.

**1997: C Lindgren et al.**

Lindgren et al. vergleichen in ihrer Querschnittsstudie von 1983-1988 die Prävalenz von Keuchhusten und von SIDS zwischen Norwegen und Schweden (Lindgren 1997).

Während in Schweden und in Stockholm (für das Stockholmer Stadtgebiet wurden eigen Berechnungen angestellt) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Keuchhusten und den SIDS Fällen gefunden wurde, konnte dieser Zusammenhang in Norwegen nicht festgestellt werden. Lediglich während einer Keuchhusten Epidemie war auch hier der Zusammenhang signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studie geben Grund zur Annahme, dass durch eine geringe Exposition gegenüber Bordetella pertussis die SIDS-Sterblichkeit verringert werden könnte. Die Autoren gehen davon aus, dass die Pertussis-Impfung die SIDS Sterblichkeit nur am Rande beeinflussen kann, da viele Fälle des plötzlichen Kindstodes bereits mit drei Monaten eingetreten sind.

**1998: CS Loy et al.**

Als eine mögliche Erklärung für das „sudden infant death syndrome“, dem plötzlichen Kindstod, wird auch die fehlende Erweckbarkeit des Kindes durch einen Stimulus angesehen (Loy 1998).

Loy et al. aus Australien untersuchen im Schlaflabor Veränderungen der Weckschwelle bei 14 gesunden Kindern im Alter von  $67 \pm 3$  Tage (6 Jungen und 8 Mädchen) einen Tag vor und einen Tag nach der Impfung (DTPw, Hib und OPV) und ziehen so Schlüsse, inwieweit die Impfung Einfluss auf das SIDS Risiko hat. Als Aufwachstimulus wurde ein Luftstoß unterschiedlichen Druckes in die Nase verwendet.

Die Weckschwelle war einen Tag vor und einen Tag nach der 1. Immunisierung sowohl im „ruhigen Schlaf“ als auch im „aktiven Schlaf“ gleich, wobei die Weckschwelle im „ruhigen Schlaf“ jeweils höher lag als im „aktiven Schlaf“. Auch durch die Impfung erhöhte Temperatur, erhöhte Herzfrequenz usw. veränderten die Weckschwelle nicht.

In dieser klinisch experimentellen Studie wird die Impfung nicht als Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod gesehen, weil durch die Impfung die Erweckbarkeit der 14 Studienteilnehmer nicht beeinflusst wurde.

**1998: R W Byard et al.**

In dieser australischen Querschnittsstudie untersuchen Byard et al. einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Immunisierung und plötzlichem Kindstod anhand von Impfdaten von 115 Kindern, die zwischen Januar 1990 und Dezember 1995 an SIDS gestorben waren (Byard 1998).

62 dieser Kinder (54%) hatten zum Zeitpunkt ihres Todes noch keine DTP-Impfung erhalten, weil sie entweder noch keine 8 Wochen alt waren (34 Kinder) oder aus anderen Gründen (28 Kinder im Alter zwischen 8 und 33 Wochen). Da mehr als die Hälfte der SIDS Opfer ungeimpft waren, kann die DTP-Impfung nicht als Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod angesehen werden.

Außerdem zeigen frühere Daten von 1983-1986, dass von 44 Kindern mit SIDS, die älter als 90 Tagen waren, nur 64% geimpft wurden, hingegen erhielten 81% der 166 gesunden Kontrollen, die älter als 90 Tage waren, eine Impfung; Kinder mit SIDS wurden also sogar weniger häufig geimpft.

Ebenfalls gegen einen Kausalzusammenhang spricht die Tatsache, dass das Alter der Kinder zum SIDS Zeitpunkt auch nicht gesunken ist, als das Impfalter im südlichen Australien von 3 auf 2 Monate herabgesetzt wurde, was bei einer ursächlichen Rolle der Impfung für SIDS zu erwarten wäre.

**1999: S D Essery et al.**

Diese britische experimentelle Studie von Essery et al. beschäftigt sich nicht direkt mit der Frage eines möglichen Kausalzusammenhanges zwischen DTP-Impfung und plötzlichem Kindstod, vielmehr wird versucht, Interaktionen zwischen der Impfung und anderen möglichen Auslösefaktoren des SIDS nachzuweisen (Essery 1999).

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass eine asymptomatische Keuchhusteninfektion das Risiko für den plötzlichen Kindstod erhöhen könnte, das bedeutet, dass durch eine Pertussisinfektion verursachte SIDS Fälle durch eine Impfung verhindert werden.

Außerdem werden auch pyrogene Toxine des *Staphylococcus aureus* in der Ätiologie des SIDS vermutet. In verschiedenen laborexperimentellen Untersuchungen wurde herausgefunden, dass die DTP-Impfung die Bildung von Antikörpern induziert, die mit dem Toxin des *Staphylococcus aureus* kreuzreagieren und somit den Auslösefaktor des plötzlichen Kindstodes unschädlich machen. Die Höhe des Antikörperspiegels hängt u.a. vom Impfzeitpunkt ab: Wird bereits im zweiten anstelle im dritten Lebensmonat geimpft, so fällt der Antikörperspiegel langsamer ab, mehr Antikörper, die evtl. mit dem Toxin des *Staphylococcus aureus* kreuzreagieren können, stehen zur Verfügung, das SIDS Risiko ist damit geringer.

Dieser Studie nach übt also die DTP-Impfung sogar einen protektiven Effekt auf die SIDS Entstehung aus, indem sie zum einen asymptomatische Keuchhusteninfektionen verhindern kann, zum anderen die Bildung von Antikörpern induziert, die mit einem Toxin des *Staphylococcus aureus* kreuzreagieren, das bei vielen SIDS Kindern identifiziert wurde.

**2001: A P Jonville-Béra et al.**

Jonville-Béra et al. aus Frankreich, die in ihrer Studie von 1995 einen signifikanten Unterschied zwischen dem DTP-Polio-Impfstatus der SIDS Fälle und den Kontrollen in einem Alter unter 3 Monaten festgestellt haben, beschäftigen sich in dieser Fall-Kontroll-Studie jetzt noch einmal ausschließlich mit der Frage, ob die DTP-Polio±Hib-

Impfung das Risiko eines plötzlichen Kindstodes bei Säuglingen, die kleiner als 3 Monate sind, erhöht (Jonville-Béra 1995; Jonville-Béra 2001).

Die Daten von 114 Kindern, die zwischen dem 30. und 90. Lebenstag an plötzlichen Kindstod starben, wurden denen von 341 Kontrollen gegenübergestellt. Von den SIDS Opfern waren 12% geimpft (13 Kinder DTP-Polio+Hib, 1 Kind DTP-Polio), von den Kontrollen 14% (42 Kinder DTP-Polio+Hib, 4 Kinder DTP-Polio, 1 Kind DT-Polio). Die erste Impfung erfolgte bei den Fällen im Mittel mit 617.9 Tagen, bei den Kontrollen mit  $63 \pm 11.6$  Tagen. Die odds ratio für geimpfte Kinder (DTP-Polio± Hib) am plötzlichen Kindstod zu sterben lag, nach Angleichung an andere Faktoren (z.B. Schlafposition, Geburtsgewicht, Stillen, Rauchen der Mutter...) bei  $OR=1.09$  (95%KI: 0.49-2.36), das SIDS Risiko wird also auch bei Kindern unter 3 Monaten durch die Impfung nicht erhöht. Das Ergebnis der Studie von 1995 wurde widerlegt.

#### **2001: P J Fleming et al.**

Fleming et al. untersuchen in dieser Fall-Kontroll-Studie, ob im UK die Durchführung des Impfprogramms (DTP, OPV, Hib) mit 2, 3 und 4 Monaten anstelle mit 3, 5 und 9 Monaten mit dem Auftreten plötzlicher Todesfälle assoziiert ist (Fleming 2001).

Im Zeitraum von Februar 1993 bis März 1996 traten bei 470 000 Geburten in einer Gesamtpopulation von 17 Mio. 456 plötzliche Todesfälle auf, davon wurden 363 als SIDS Fälle deklariert. Bei 90% der SIDS Fälle (325 Fälle) wurden Daten erhoben, Daten zum Impfstatus waren wiederum bei 93% verfügbar, also bei 303 von 325 SIDS Fällen. Diese 303 SIDS Fälle wurden 1234 Kontrollen gegenübergestellt.

Bei knapp der Hälfte der SIDS Fälle (149/303 Fälle) wurde das Impfprogramm begonnen oder abgeschlossen verglichen mit 2/3 der Kontrollen (822/1234 Kontrollen). Die 1. Impfung wurde bei den SIDS Fällen mit 61 (56-71) Tagen gegeben, bei den Kontrollen wurde das Impfprogramm durchschnittlich mit 59 (36-63) Tagen gestartet. Im Mittel trat der plötzliche Tod 27 (16-68) Tage nach der Impfung ein, bei 5% der geimpften SIDS Fälle (7/149 Fälle) innerhalb 48 Stunden nach der Impfung, bei 21% der geimpften SIDS Fälle (31/149 Fälle) in den ersten 2 Wochen nach der Impfung.

Nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren (z.B. soziale Schicht, Geburtsgewicht, Umzug...) ergab sich, dass die Teilnahme am Impfprogramm stark mit einem erniedrigten Risiko für den plötzlichen Kindstod einhergeht, die odds ratio

für geimpfte Kinder am plötzlichen Kindstod zu sterben beträgt 0.45 (95%KI: 0.24-0.85). Das Ergebnis verlor die Signifikanz nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren aus der Schlafumgebung des Babys. Die odds ratio beträgt dann 0.67 (95%KI: 0.31-1.43).

Die Autoren schlussfolgern, dass die Impfung nicht als Ursache für plötzliche Todesfälle gesehen werden kann, sondern eher eine protektive Wirkung ausübt.

### 5.5.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang DTP-IPV-Impfung und SIDS sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang DTP-IPV-Impfung und SIDS sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>			Steinschneider, 1991 Schmitt, 1996	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>	Jonville-Béra, 1995	3b / B	Mitchell, 1995 Jonville-Béra, 2001 Fleming, 2001	3b / B
<i>Querschnittsstudien</i>			Lindgren, 1997 Byard, 1998	3b / B
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>				
<i>Fallberichte/Fallserien</i>				
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>			Loy, 1998 Essery, 1999	n.a.

Tabelle 18a: Einteilung der Studien zu „DTP-Polio-Impfung und SIDS“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI) oder Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1991	Steinschneider (Steinschneider 1991)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	100 Geschwister (51 Jungen und 49 Mädchen) von SIDS Opfern		Kein Inzidenzanstieg von Apnoe und/oder Bradykardie nach der 1. DTP-Impfung; Inzidenzunterschied in den 3 Perioden nicht signifikant. DTP-Impfung ohne Einfluss auf respiratorische Veränderungen	Anzahl der Apnoe/Bradykardiefälle - 30 Tage vor und nach der in drei Perioden eingeteilten Studie: 17  - 10 Tage vor der 1.DTP-Impfung (prä-DTP-	Ergebnisse betreffen nur eine bestimmte Gruppe, nämlich Geschwister von SIDS Opfern

							Periode): 0 - 10 Tage nach der 1. DTP-Impfung (DTP-Periode): 0 - 10 Tage nach der DTP-Periode (podt-DTP-Periode): 2	
1995	Jonville-Béra (Jonville-Béra 1995)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	118 (85 Jungen und 33 Mädchen) mit SIDS; davon 38 (32.2%) mit DTP- oder DTP-Polio-Impfung	332 (239 Jungen und 93 Mädchen); davon 90 (27.1%) mit DTP- oder DTP-Polio-Impfung	1. Zusammenhang zwischen Impfung und SIDS nicht, aber beinahe signifikant 2. Signifikanter Unterschied zwischen Impfstatus der Fälle und Kontrollen im Alter unter 3 Monate ABER: Impfung wird nicht als Risikofaktor für SIDS gesehen; keine Impfplanänderung empfohlen	1. OR=1.9 (0.9-3.9) 2. 9% der SIDS Opfer geimpft, aber kein Kontrollkind	- Ergebnis möglicherweise durch andere SIDS Risikofaktoren beeinflusst - Ergebnis unter Punkt 2 muss durch weitere Untersuchungen bestätigt werden
1995	Mitchell (Mitchell 1995)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	485 SIDS Opfer	1800	1. signifikante Erhöhung des SIDS Risikos falls <b>keine</b> Impfung (DTP und Hepatitis B) mit 6 Wochen 2. <b>kein</b> Erhalt einer Impfung zu den anderen Zeitpunkten ohne signifikanten Einfluss auf das SIDS Risiko 2a) bei Geburt (BCG) 2b) mit 3 Monaten (DTP+Polio und Hepatitis B) 2c) mit 5 Monaten (DTP+Polio)	1. RR=2.1 (1.2-3.5) 2a) RR=1.1 (0.8-1.6) 2b) RR=1.3 (0.7-2.5) 2c) RR= 2.6 (0.9-7.5)	Protektiver Effekt der Impfung zwar nicht bewiesen, aber Impfung kein Risikofaktor für SIDS

						3. signifikant erniedrigtes SIDS Risiko 4 Tage nach der Impfung	3. OR= 0.5 (0.2-0.9)	
1996	Schmitt (Schmitt 1996)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	22 505 gesunde Kinder ; DTP-Impfung mit 3, 4 und 5 Monaten		<p>1. nach insgesamt 67 000 Impfdosen 153 (0.23%) schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>2. 7 Kinder mit SIDS</p> <p>3. Inzidenz in Studie damit nicht höher als geschätzte SIDS Inzidenz zum Studienzeitpunkt</p> <p>→ kein Kausalzusammenhang zwischen DTP-Impfung und SIDS</p>	<p>2. Inzidenz: 1/3215 (0.031%)</p> <p>3. geschätzte Inzidenz: 1.0-1.7/1000 Geburten (0.1-0.7%)</p>	
1997	Lindgren (Lindgren 1997)	Prävalenzvergleich von Keuchhusten und SIDS in Norwegen und Schweden von 1983-1988  Querschnittsstudie	3b / B			<p>1. in Schweden und Stockholm signifikanter Zusammenhang zwischen Keuchhusten und SIDS</p> <p>2. in Norwegen signifikanter Zusammenhang nur während einer Keuchhustenepidemie</p> <p>→ geringe <i>Bordetella pertussis</i> Exposition und DTP-Impfung scheinen sich günstig auf SIDS Sterblichkeit auszuwirken</p>		

1998	Loy (Loy 1998)	Klinisch experimentelle Studie	n.a.	14 gesunde Kinder (6 Jungen und 8 Mädchen)		Kein Unterschied der Weckschwelle bei den 14 Kindern 1 Tag vor und 1 Tag nach der Impfung (DTPw, Hib, OPV)  → Impfung kein Risikofaktor für SIDS ( fehlende Erweckbarkeit des Kindes durch einen Stimulus als mögliche Erklärung für den plötzlichen Kindstod gesehen)		Nur geringe Anzahl von Studienteilnehmern
1998	Byard (Byard 1998)	Querschnittsstudie	3b / B	1. 62 Kinder mit SIDS  2. 44 Kinder mit SIDS	2. 166 gesunde Kontrollen	1. mehr als die Hälfte der SIDS Opfer (62 Kinder =54%) ungeimpft →spricht eher gegen Kausalzusammenhang DTP-Impfung und SIDS  2. SIDS Opfer seltener geimpft als Kontrollen (64% gegen 81%) → spricht gegen Kausalzusammenhang DTP-Impfung und SIDS  3. Alter zum Zeitpunkt des plötzlichen Kindstodes bleibt auch bei Herabsetzen des Impfalters von 3 auf 2 Monate gleich → spricht gegen Kausalzusammenhang DTP-Impfung und SIDS		
1999	Essery (Essery 1999)	Experimentelle Studie	n.a.			1. Pertussisimpfung verhindert asymptomatische Keuchhusteninfektion, die evtl. Risiko für SIDS erhöht  2. Pertussis-Impfung induziert Bildung von		

						Antikörpern, die mit Toxin des <i>Staphylococcus aureus</i> kreuzreagieren und damit einen möglichen Auslösefaktor des SIDS unschädlich machen  → DTP-Impfung kann vor SIDS schützen		
2001	Jonville-Béra (Jonville-Béra 2001)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	114 SIDS Opfer jünger als 3 Monate, davon 14 (12%) geimpft (DTP-Polio-Hib (13), bzw. DT-Polio (1))	341, davon 47 (14%) geimpft (DTP-Polio – Hib (42) oder DTP-Polio (4) oder DT-Polio (1))	Kein erhöhtes SIDS Risiko für geimpfte Kinder unter 3 Monaten → Ergebnis der Studie von 1995 widerlegt	OR=1.08 (0.49-2.36)	- in Studie die bekannten SIDS Risikofaktoren bestätigt:  - geringes Geburtsgewicht - Bauchschlafposition - Junge Mutter - Rauchen der Mutter  - Ergebnis möglicherweise durch selection bias, Überschätzung der Impfraten der Kontrollen.. beeinflusst.
2001	Fleming (Fleming 2001)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	303 SIDS Fälle, davon 149 geimpft (DTP, OPV, Hib)	1234 Kontrollen, davon 822 geimpft (DTP, OPV, Hib)	Nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren starke Assoziation der Impfung mit <i>erniedrigtem</i> Risiko für SIDS  Ergebnis nicht mehr signifikant nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren in der Schlafumgebung des Babys  → Impfung <i>kein</i> Risikofaktor für plötzliche Todesfälle; eher protektive Wirkung der Impfung zu erkennen	OR=0.45 (0.24-0.85)  OR=0.67 (0.31-1.43)	

Tabelle 18b: Studienergebnisse: DTP-Polio-Impfung und SIDS

### 5.2.3. Diskussion

Schon nach Durchsicht der zu diesem Thema bearbeiteten Studien wird deutlich, wie wenig zum jetzigen Zeitpunkt über die Ätiologie des SIDS, des plötzlichen Kindstodes bekannt ist, und in welche verschiedene Richtungen die Forschungsbemühungen führen.

Zunächst aber sollen die Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, inwieweit die DTP/IPV-Impfung das SIDS Risiko beeinflusst, hier noch einmal zusammengefasst dargestellt werden.

In einer Studie von Jonville-Béra et al. (1995) betrug die odds ratio für geimpfte Kinder (DTP-Polio), an SIDS zu sterben  $OR=1.9$  (95%KI: 0.9-3.9), ein Wert nahe der Signifikanz (Jonville-Béra 1995). Für geimpfte Kinder unter 3 Monaten wird sogar ein signifikanter Unterschied im Impfstatus verglichen mit einer Kontrollgruppe festgestellt. Die Impfung also als Risikofaktor, ja vielleicht sogar als Ursache des plötzlichen Kindstodes. Jonville-Béra et al. führten 2001 noch einmal eine Studie zu diesem Thema durch; ihre neueren Ergebnisse sprechen die Impfung eindeutig von jedem Verdacht frei: auch für Kinder unter 3 Monaten führt eine DTP-Polio-Impfung nicht zu einem erhöhten SIDS Risiko ( $OR=1.08$ ; 95%KI: 0.49-2.36) (Jonville-Béra 2001).

Die ältere Studie von Jonville-Béra et al. ist von den bearbeiteten Studien die einzige, die einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Impfung und „sudden infant death syndrome“ in Betracht zog, erreicht aber als Fall-Kontroll-Studie lediglich einen Evidenzgrad von 3b / B.

Keinerlei Hinweise auf eine ursächliche Rolle der DTP-Impfung in der SIDS Entstehung ergeben sich in der Querschnittsstudie von Byard et al. (Evidenzgrad 3b / B) (Byard 1991). Mitchell et al. finden sogar heraus, dass es nicht nur „ungefährlich“ ist, sein Kind impfen zu lassen, sondern dass eine Impfung das Kind möglicherweise sogar vor dem plötzlichen Kindstod schützt (Mitchell 1995). So hatten Kinder, die mit 6 Wochen nicht die üblichen Impfungen erhielten (DTP und Hepatitis B) sogar ein signifikant erhöhtes SIDS Risiko ( $RR=2.1$ ; 95%KI: 1.2-3.5); 4 Tage nach einer Impfung wurde hingegen ein signifikant erniedrigtes SIDS Risiko festgestellt:  $OR=0.5$  (95%KI: 0.2-0.9). Auch diese Studie erreicht als Fall-Kontroll-Studie einen Evidenzgrad von 3b / B.

Eine möglicherweise sogar protektive Wirkung der Impfung finden auch Fleming et al. in ihrer Fall-Kontroll-Studie, das Ergebnis ist allerdings nicht signifikant ( $OR=0.67$

(95%KI: 0.31-1.43)), der Evidenzgrad beträgt wiederum lediglich 3b / B (Fleming 2001).

Essery et al. gehen nach den Ergebnissen ihrer experimentellen Studie ebenfalls von einem protektiven Effekt der DTP-Impfung aus (Essery 1999). Zum einen werden asymptomatische Keuchhusteninfektionen, die als Auslöser von SIDS diskutiert werden, durch die Impfung verhindert, zum anderen induziert die Impfung die Bildung von Antikörpern, die mit dem Toxin des *Staphylococcus aureus* kreuzreagieren, und somit einen möglichen SIDS Auslösefaktor unschädlich machen können.

In einer Studie von Lindgren et al. wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Keuchhusteninfektion und plötzlichem Kindstod gefunden (Lindgren 1997). Nicht die Impfung, sondern die Exposition gegenüber *Bordetella pertussis* erhöht das SIDS Risiko.

Des Weiteren wird die DTP-Impfung von Steinschneider et al. in ihrer Kohortenstudie mit einem Evidenzgrad von 2b / B nicht als Risikofaktor für SIDS gesehen, weil Apnoe- und Bradykardiefälle nach der Impfung nicht häufiger auftreten (Steinschneider 1991). Die Weckschwelle bleibt durch die Impfung ebenfalls unbeeinflusst (Loy 1998).

Mehr am Rande beschäftigen sich Schmitt et al. in ihrer Kohortenstudie (Evidenzgrad 2b / B) zur Prüfung von Sicherheit und Verträglichkeit eines azellulären Pertussisimpfstoffes mit dem Thema DTaP-Impfung und SIDS (Schmitt 1996). Nach Verteilung von insgesamt 67 000 Impfdosen an 22 505 Kinder traten 7 Fälle von plötzlichem Kindstod auf. Die SIDS Inzidenz in dieser Studie (0.031%) lag damit sogar unter der erwarteten Inzidenz von 1.0-1.7 SIDS Fällen pro 1000 Geburten (0.1-0.17%).

Der plötzliche Kindstod ist immer noch ein Ereignis, das für alle Eltern unvorstellbar ist: das vollkommen gesunde Kind wird ohne ersichtlichen Grund tot im Bett aufgefunden. Bei der verzweifelten Suche nach möglichen Ereignissen oder Auslösefaktoren, fällt dann häufig eine erst vor kurzem durchgeführte Impfung ins Auge, was allerdings nicht weiter zu verwundern braucht: 85% aller SIDS Fälle ereignen sich in den ersten 6 Lebensmonaten, 60% zwischen dem 1. und 3 Monat, also genau in der Zeit, in der das empfohlene Impfprogramm gestartet wird (Court 1995). Weil keine andere „Ursache“ gefunden wird, sehen Eltern dann nicht nur das zeitliche Zusammentreffen beider Ereignisse, sondern gehen zudem von einem Kausalzusammenhang aus, der von den neuesten Forschungs- und

Studienergebnissen (siehe oben) allerdings in keiner Weise gestützt wird, in manchen Studien kristallisiert sich sogar ein möglicher protektiver Effekt der Impfung heraus (Mitchell 1995; Lindgren 1997; Essery 1999).

Welche Risikofaktoren für den plötzlichen Kindstod werden angenommen? Neben den bekannten Risikofaktoren wie geringes Geburtsgewicht, Schlafen auf dem Bauch, junge Mutter und Nikotinkonsum der Mutter (Jonville-Béra 2001), werden auch (asymptomatische) Keuchhusteninfektion (Lindgren 1997; Essery 1999), Toxine des *Staphylococcus aureus* (Essery 1999), Veränderungen in der Weckschwelle des Kindes (Loy 1998), Dysfunktion des Ösophagus bzw. der Magen-Cardia-Region (gastroösophagealer Reflux- GÖR) mit Aspiration von saurem Mageninhalt (Wiersbitzky 1992) u.v.m. diskutiert .

Die Vielfalt der Vermutungen über die Ätiologie des SIDS deuten darauf hin, dass bis zur endgültigen Definition einer Ursache vermutlich noch einige Zeit vergeht.

Wichtig ist, dass nicht nur in den neuesten Studien, sondern auch im Denken der Eltern, die DTP/Polio-Impfung nicht mehr als Risiko- oder Auslösefaktor des plötzlichen Kindstodes gesehen wird, damit es zu keinen sinkenden Durchimpfungsraten bei den Säuglingen kommt.

## 6. Hexavalentae Impfstoffe und Sudden Infant Death Syndrome

Im Oktober 2000 wurden nach Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA; „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“) erstmalig für die Europäische Union zwei hexavalente Impfstoffe zugelassen (Paul-Ehrlich-Institut 2003b). Es handelt sich dabei um die Impfstoffe Hexavac der Firma Aventis Pasteur MSD und Infanrix hexa der Firma GalaxoSmithKline Biologicals s.a., die gegen folgende sechs Infektionskrankheiten schützen: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b- Infektionen und Hepatitis B.

Bis zum 31.03.2003 wurden, bei insgesamt 8.7 Mio. in Umlauf gebrachten Impfdosen, über 5 Todesfälle (4 Meldungen in Deutschland, eine Meldung in Österreich) berichtet, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang zur Impfung mit einem hexavalenten Impfstoff auftraten (= 1 Meldung/1.7Mio Dosen). Nach dem Auftreten des vierten plötzlichen Todesfalles informiert das Paul-Ehrlich-Institut die EMA, die daraufhin ein Treffen von Experten verschiedener Fachrichtungen einberuft, um eine ausführliche Nutzen/Risiko-Bewertung der beiden hexavalenten Impfstoffe vorzunehmen (Paul-Ehrlich-Institut 2003b). Dieses wissenschaftliche Komitee der EMA (CPMP; „Committee for Proprietary Medicinal Products“) kommt zu dem Schluss, dass die Daten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Sechsfachimpfung und den ungeklärten Todesfällen nicht belegen. Daher wird eine unveränderte Anwendung der beiden hexavalenten Impfstoffe empfohlen.

Eine statistische Analyse des Paul-Ehrlich Institutes, die die erwarteten mit den tatsächlich beobachteten ungeklärten Todesfälle innerhalb von 48 Stunden nach der Sechsfachimpfung verglich, zeigte ein Signal für Kinder im zweiten Lebensjahr nach Impfung mit dem Sechsfachimpfstoff Hexavac (Paul-Ehrlich-Institut 2003a). In einer darauf im November 2003 einberufenen Sitzung kommt die CPMP zu dem Schluss, dass dieses Signal lediglich einen Verdacht darstellt, ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung mit Hexavac und SUD (sudden unexpected death) ergibt sich daraus nicht. In weiteren Studien, so die CPMP, müsse nun festgestellt werden, ob tatsächlich ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen unerwarteten Tod nach der Anwendung des Impfstoffes Hexavac für Kinder im 2. Lebensjahr bestehe.

Die CPMP betont, dass auch nach weiteren durchgeführten Bewertungen hinsichtlich Qualität und Sicherheit der Sechsfachimpfstoffe, keine plausible Erklärung für einen Zusammenhang zwischen den Sechsfachimpfungen und dem Auftreten von plötzlichen Todesfällen im 2. Lebensjahr gefunden werden konnte, und daher auch keine Änderung bei der Anwendung der Sechsfachimpfstoffe empfohlen wird.

Ein aktives Surveillance-Programm soll zukünftig in Deutschland die Erfassung, Beobachtung und Bewertung von plötzlichen Todesfällen bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren erleichtern und ein –bei Bedarf- schnelles Ergreifen von Maßnahmen ermöglichen.

Herr Professor von Kries aus München behandelt das Thema ungeklärter plötzlicher Todesfälle nach Sechsfachimpfung auf der 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin in seinem Vortrag „Todesfälle nach Hexavalenten Impfstoffen in Deutschland“ (v. Kries 2004). Seit Zulassung der beiden Sechsfachimpfstoffe im Oktober 2000 wurden bis Juni 2003 insgesamt 19 Todesfälle in zeitlichen Zusammenhang zur Impfung gemeldet, wobei 15 Todesfälle bei Impfung im 1. Lebensjahr und 4 Todesfälle bei Impfung im 2. Lebensjahr auftraten. Die einzelnen Todesfälle wurden den beiden als A und B bezeichneten Impfstoffen zugeordnet. Die statistisch zu erwartenden Todesfälle nach hexavalenten Impfstoffen im 1. und 2. Lebensjahr in einem Zeitraum von 24 bzw. 48 Stunden nach der Impfung wurden mit den tatsächlich eingetretenen Todesfälle verglichen. Es zeigte sich, dass nach Impfung mit dem hexavalenten Impfstoff B weniger Todesfälle als erwartet auftraten. Für den Impfstoff A ergab die statistische Analyse, dass bei Impfung im 1. Lebensjahr nicht mehr Todesfälle als erwartet auftraten; ein Signal ergab sich allerdings im 2. Lebensjahr, hier traten nach der Impfung mit dem Impfstoff A mehr Todesfälle als erwartet auf. Die verfügbaren Daten, so Herr von Kries, seien jedoch auch nicht optimal gewesen, so wurde z.B. die zeitliche Verteilung der SUD Fälle und Impfungen aus Erhebungen, die Durchimpfungsraten aus Survey geschätzt. Ein Signal heißt zudem nicht Kausalität, eine plausible biologische Erklärung für einen Zusammenhang zwischen der Sechsfachimpfung und plötzlichen Todesfällen fehlt. Die EMEA, die Herr von Kries abschließend zitiert, empfiehlt, keine Änderung bei der Anwendung der Impfstoffe vorzunehmen und erinnert die Ärzte, Verdachtsfälle von schwerwiegenden Ereignissen in Zusammenhang mit einer Impfung der zuständigen Gesundheitsbehörde zu melden.

## 7. *Haemophilus influenzae* Typ b Impfung

### 7.1. *Haemophilus influenzae*

#### 7.1.1. Ätiologie

Der Erreger *Haemophilus influenzae* ist ein gramnegatives, unbewegliches Stäbchen, welches die Faktoren X und V zum Wachstum benötigt (Ward 1999; Daum 2000; Quast 1997) . Die Serovare a-f sind von einer Kapsel umgeben. Für humane Infekte ist v.a. *Haemophilus influenzae* Typ b verantwortlich, dessen Kapsel von Polyribosyl-Ribitol-Pyrophosphat (PRP) gebildet wird. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion.

#### 7.1.2. Epidemiologie

Im Jahr 2001 traten in Deutschland nach IfSG-Meldungen 0.1 Hib-Erkrankungsfälle pro 100 000 Einwohner auf, wobei in einigen Bundesländern (Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein und Saarland) keine Hib-Erkrankungen gemeldet wurden, während in Hessen und Baden-Württemberg die Hib-Inzidenz mit 0.18 bzw. 0.16 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner über dem Bundesdurchschnitt lag (Robert Koch-Institut 2002e). Vor allem in den Wintermonaten werden mehr Erkrankungsfälle beobachtet.

#### 7.1.3. Klinik

Erkrankungen, die durch *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht werden betreffen zu 90% Kinder unter 5 Jahren, wobei der Großteil der erkrankten Kinder sogar noch keine 2 Jahre alt ist (Ward 1999; Daum 2000; Quast 1997).

Man unterscheidet drei verschiedene Formen der *Haemophilus influenzae* - Erkrankung: Eine asymptomatische Infektion bzw. Kolonisation des oberen Respirationstraktes (ca. 1-5% der Bevölkerung sind asymptomatische Hib-Träger), eine nichtinvasive, mukosale sowie eine invasive Hib-Erkrankung.

Für nichtinvasive Erkrankungen wie Sinusitis, Bronchitis, Otitis media, Konjunktivitis, Pneumonie und Infektionen des Urogenitaltraktes sind v.a. nichttypisierbare *Haemophilus influenzae*-Stämme verantwortlich.

Am gefürchtetsten ist die invasive hämatogene Ausbreitung von *Haemophilus influenzae Typ b*, die zu folgenden Krankheitsbildern führen kann:

<b>Krankheitsbilder bei invasiver hämatogener Ausbreitung von Hib</b>	<b>Anmerkung</b>
Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hib-Infektion als führende Ursache der bakteriellen Meningitis vor Einführung der Impfung</li> <li>- Klinisch nicht von Meningitiden anderer Genese zu unterscheiden</li> <li>- Mortalität: 5%</li> <li>- Bei 15-30%: neurologische Schäden wie Hörverlust, Sprachstörung bzw. verzögerte Sprachentwicklung, Sehstörung, Verhaltensauffälligkeiten, geistige Retardierung, motorische Störungen, Ataxie, Krampfanfälle</li> </ul>
Zellulitis, präseptal und orbitale	
Supraglottitis und akute Epiglottitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seltene, aber dramatisch, eventuell sogar durch plötzlichen unvorhersehbaren Atemwegsverschluss tödlich verlaufende Erkrankung;</li> <li>- v.a. bei Kindern zwischen 2 und 7 Jahren</li> </ul>
Pneumonie	
Suppurative Arthritis	Knie, Hüfte, Knöchel und Ellenbogen sind am häufigsten betroffen
Perikarditis	selten
Bakteriämie ohne assoziierten Fokus	Sehr selten

Tabelle 19: Krankheitsbilder bei invasiver hämatogener Ausbreitung von Hib (Daum 2000; Ward 1999)

Die Hib-Erkrankung tritt, saisonal gehäuft, v.a. von September bis Dezember und von März bis Mai auf, die meisten Meningitisfälle werden allerdings von Januar bis März beschrieben.

#### 7.1.4. Therapie

Die initiale Antibiotikatherapie wird mit Breitspektrum Cephalosporinen wie Cefotaxim und Ceftriaxon durchgeführt, gegen die, im Gegensatz zu Ampicillin, noch keine Resistenzen bekannt sind (Daum 2000). Zur Chemoprophylaxe bei Kontaktpersonen von an Hib-Erkrankten wird Rifampicin verwendet.

#### 7.1.5. Immunisierung:

Geimpft wird gegen *Haemophilus influenzae Typ b*.

Die STIKO empfiehlt insgesamt 3 Dosen eines Hib-Impfstoffes, wobei die Impfungen nach Vollendung des 2., 4. und 11.-14. Lebensmonats durchgeführt werden sollten (Robert Koch-Institut 2001a). Wird der Hib-Impfstoff mit einer Pertussis Komponente kombiniert, so wird für die Impfung das DtaP Schema verwendet, d.h. eine zusätzliche Impfung nach Vollendung des 3. Lebensmonats ist notwendig. Eine nur einmalige Impfung ist dann ausreichend, wenn das Kind bereits älter als 12 bzw. 15 Monate ist, für Kinder über 5 Jahre wird – bis auf Ausnahmefälle- eine Hib-Impfung nicht mehr empfohlen.

Bei dem Hib-Impfstoff handelt es sich um einen PRP-Konjugat-Impfstoff, d.h. die Kapselsubstanz Polyribosyl-Ribitol-Pyrophosphat (PRP), gegen die Antikörper gebildet werden sollen, wird an verschiedene Trägerproteine gebunden (Ward 1999; Quast 1997) . Zur Zeit sind die folgenden 4 Konjugat-Impfstoffe zugelassen:

- PRP-D und PRP-T: Trägerproteine sind das stark antigene wirkende Diphtherie- bzw. Tetanus-Toxoid
- PRP-OMPC: Trägerprotein ist das „outer membrane protein complex“ von *Neisseria meningitidis Typ b*
- HbOC /PRP-D-CRM: Trägerprotein ist CRM197, eine nicht toxische Variante des Diphtherie Toxoids

### 7.1.6. Impfraten

Die Durchimpfungsraten für Hib liegen laut einer Untersuchung des Robert-Koch-Institutes an 629 969 Kindern bei der Einschulung in den Jahren 1998 –2001 bei 81.9% (Robert Koch-Institut 2002c). In den letzten Jahren sind damit die Impfraten für Hib deutlich angestiegen.

### 7.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Hib-Impfung

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Allgemeinsymptome wie z.B. Temperaturerhöhung, Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden mit Erbrechen und Durchfall, Reizbarkeit, längeres Weinen	gelegentlich
Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle)	gelegentlich
Ödematöse Reaktion der unteren Gliedmaßen	selten

Tabelle 20: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Hib-Impfung (Wyeth Pharma 2001; Aventis Pasteur MSD 2000a)

#### Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen nach Hib-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
allergische Reaktionen (z.B. Exanthem)	selten
Allergische Sofortreaktion (anaphylaktischer Schock)	Einzelfälle

Tabelle 21. Komplikationen der Hib-Impfung (Wyeth Pharma 2001; Robert Koch-Institut 2004b)

*Unerwünschte Ereignisse ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Hib-Impfung und Hypothesen:*

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Neurologischer Erkrankungen (z.B. Krämpfe, Guillain-Barré-Syndrom, Querschnittsmyelitis)	Einzelfälle
Thrombozytopenie	
Erythema multiforme	
SIDS	postuliert
Diabetes mellitus Typ 1	postuliert

Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Hib-Impfung und Hypothesen (MMWR 1996; Robert Koch-Institut 2004b; Wyeth Pharma 2001)

## 7.2. Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1

Beim insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der sich Antikörper gegen eigene, insulinproduzierende B-Zellen richten (Sitzmann 1995). Als Auslöser für diese Immunreaktion werden nicht nur die genetische Prädisposition, sondern auch Viruserkrankungen oder Umwelteinflüsse bei prädisponierten Personen angesehen.

In Deutschland liegt die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 für Kinder derzeit bei 12.9/100 000 (95% 12.4-13.4), mit einem jährlichen Anstieg von 3.6% ist zu rechnen (Danne 2003).

Verschiedene Autoren diskutieren einen Kausalzusammenhang zwischen der steigenden Anzahl von Impfungen und dem beobachteten stetigen Anwachsen der Diabetes mellitus Typ 1 Erstmanifestation (Elliman 1999). Für die Hib-Impfung soll diese Frage nun durch das Vorstellen der zu diesem Thema durchgeführten Studien beantwortet werden.

### 7.2.1. Studienergebnisse

#### **1996: M Hummel et al.**

Diese Querschnittsstudie, mit Daten aus der BABYDIAB Studie, untersucht das Auftreten von Inselzell-Antikörpern bei 280 Kindern, von denen ein Elternteil an Typ 1 Diabetes mellitus leidet (Hummel 1996). 29 Kinder (=10.4%) waren zumindest für einen der getesteten Inselzell-Antikörper positiv, 4 Kinder entwickelten klinische Symptome eines Typ 1 Diabetes mellitus.

Bezüglich des Impfprogrammes (BCG, DPT, Polio, Hib, MMR und FSME) war kein signifikanter Unterschied zwischen antikörperpositiven und –negativen Kindern festzustellen.

Die Hib-Durchimpfungsraten lagen bei den 251 Kindern ohne Antikörper bei 32% verglichen mit 28% der Kinder mit nachgewiesenen Antikörpern.

Aus diesen Daten lässt sich kein Hinweis auf einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 ableiten.

**1998: R B Elliott et al.**

In dieser epidemiologischen Beobachtungsstudie aus Neuseeland wird über einen Zeitraum von 20 Jahren die Diabetes mellitus Typ 1 Inzidenz der Einführung, Durchführung und Änderung im Impfprogramm (BCG, Hep B, Hib, DTP, Masern, Mumps und Röteln) gegenübergestellt (Elliott 1998).

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Diabetes mellitus Typ 1 Inzidenz und den genannten Impfungen gefunden.

**1999: M Karvonen et al.**

Karvonen et al. untersuchen in dieser finnischen retrospektiven Kohortenstudie den Einfluss der Hib-Impfung bzw. den Einfluss des Impfzeitpunktes auf das Diabetesrisiko bei Kindern (Karvonen 1999). Dabei werden die kumulative Diabetesinzidenz und das relative Risiko eines Diabetes mellitus in 3 Kohorten verglichen. Die einzelnen Kohorten setzen sich folgendermaßen zusammen:

Kohorte 1 besteht aus insgesamt 128 936 Kindern, die in den 2 Jahren vor Einführung der Hib-Impfung geboren wurden (zwischen 01.10.1983 und 01.09.1985) und demnach nicht gegen Hib geimpft wurden. Zu Kohorte 2 und 3 gehören insgesamt 116 352 Kinder (geboren zwischen 01.10.1985 und 31.08.1987), wobei die eine Hälfte der Kinder (=Kohorte 2) insgesamt 4 Dosen des Hib Impfstoffes erhielten, nämlich mit 3, 4 und 6 Monaten und eine Boosterimpfung mit 14-18 Monaten, die andere Hälfte (=Kohorte 3) wurde dagegen nur einmal mit 24 Monaten gegen Hib geimpft.

Bis Dezember 1996 traten in Kohorte eins 537, in Kohorte zwei 235 und in Kohorte drei 214 neue Diabetesfälle auf. Die kumulative Diabetesinzidenz bei den Studienteilnehmern betrug im 10. Lebensjahr in Kohorte zwei 397/100 000, in Kohorte drei 375/100 000.

Während eines Follow up über 10 Jahren waren keine statistisch signifikanten Unterschiede im relativen Risiko für einen Diabetes mellitus in den einzelnen Kohorten zu erkennen. So betrug das relative Diabetesrisiko 1.10, wenn Kohorte 1 und 3 miteinander verglichen wurden. Auch in den Kohorten 2 und 3 unterschied sich das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 1 nicht, das relative Risiko wird hier mit 1.06 angegeben.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen gegen einen Kausalzusammenhang zwischen der Hib-Impfung und der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1. Ferner

deutet auch nichts darauf hin, dass der Impfzeitpunkt einen Einfluss auf die Diabetesentwicklung ausübt.

**1999: P M Graves et al.**

In dieser Fall-Kontroll-Studie aus den USA von Graves et al. wird der Einfluss der Impfungen und auch der Impfdosis auf die Entstehung eines Diabetes mellitus bei 317 Kindern unter 12 Jahren mit Angehörigen 1. Grades mit Typ 1 Diabetes mellitus untersucht (Graves 1999). Die Impfdaten von 25 Kindern (davon 46% Mädchen) mit  $\beta$ -Zell Autoantikörpern wurden mit denen der restlichen 292 Kinder (davon 48% Mädchen), die als Kontrollpersonen dienten, verglichen.

Im Alter bis zu 9 Monaten erhielten 72% der Kinder (=18 Kinder) mit  $\beta$ -Zell Autoimmunität die Hib-Impfung verglichen mit 61% der gesunden Kontrollpersonen (=178 Kinder); der Unterschied ist nicht signifikant. Das mittlere Alter der Kinder bei Erhalt der 1. Dosis der Hib-Impfung war in Fall und Kontrollgruppe gleich und lag bei 2 Monaten.

Auch bei den anderen Impfungen, die vor dem 9. Lebensmonat verabreicht wurden (HBV, Polio, DTP) waren hinsichtlich Erhalt und Zeitpunkt der Impfung keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass weder Erhalt noch Zeitpunkt der oben genannten Impfungen die Entwicklung einer  $\beta$ -Zell Autoimmunität beeinflussen.

**1999: J B Classen et al.**

Zu dieser retrospektiven Kohortenstudie aus den USA sind keine genaueren Angaben zu Material und Methode vorhanden, die Ergebnisse wurden in einem Kommentar vermerkt (Classen 1999a).

Classen et al. vergleichen die kumulative Diabetesinzidenz in 3 verschiedenen Gruppen: Gruppe 1 erhielt 4 Dosen des Hib Impfstoffes, Gruppe 2 wurde nur einmal gegen Hib geimpft und Gruppe 3 erhielt keine Hib-Impfung. Die kumulative Diabetesinzidenz betrug bei den 7jährigen Studienteilnehmern 261/100000 Kinder in Gruppe 1, 237/100000 Kinder in Gruppe 2 und 207/100000 Kinder in Gruppe 3. Im Alter von 10 Jahren lag die Inzidenz bei 398/100000 in Gruppe 1, bei 376/100000 Kinder in Gruppe 2 und bei 340/100000 Kinder in Gruppe 3. In der ungeimpften Gruppe traten also 58 Diabetes Fälle weniger auf als bei den Kindern, die 4 mal gegen Hib geimpft wurden.

Für Classen et al. ist das Risiko, nach der Hib-Impfung einen Diabetes mellitus Typ 1 zu entwickeln, größer als der Impfnutzen.

**2000: M Hummel et al.**

Diese prospektive Querschnittsstudie aus Deutschland beschäftigt sich mit verschiedenen Faktoren (Stillen, Impfungen und virale Infektionen in der Kindheit) bezüglich ihrer Rolle auf die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern, deren Eltern ebenfalls an dieser Krankheit leiden (Hummel 2000).

Die Daten von 823 Kindern diabetischer Eltern (bei 568: Mutter mit Diabetes, bei 228: Vater mit Diabetes, bei 27: beide Elternteile mit Diabetes) wurden über einen Fragebogen erfasst. Das Follow up betrug bei allen Kindern 2 Jahre, davon bei 155 Kindern 5 Jahre und bei 46 Kindern 5-8 Jahre.

Die Hib-Durchimpfungsraten der Kinder mit Inselzellantikörper (Durchimpfungsrate 48%) unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Kinder ohne Antikörper (Durchimpfungsrate 42%).

Die Hib-Impfung scheint also ebenfalls ohne Einfluss auf die Entwicklung von Inselzellantikörpern bei Kindern diabetischer Eltern zu sein.

**2001: F DeStefano et al.**

DeStefano et al. aus den USA untersuchen in einer Fall-Kontroll-Studie den Einfluss von Impfungen auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 (DeStefano 2001b).

Durch einen Vergleich der Impfdaten von 252 Kindern (143 Jungen, 109 Mädchen) mit Diabetes mellitus mit denen von 768 gesunden Kontrollen wurde das Diabetesrisiko nach einer Impfung ermittelt. Alle Kinder sind zwischen 1988 und 1997 geboren und ihre Daten wurden seit Geburt von der Krankenversicherung erfasst.

Die Hib-Impfung erhielten 95.6% der Kinder mit Diabetes mellitus (=241 Kinder), in der gesunden Kontrollgruppe waren 94.9%, also 729 Kinder gegen Hib geimpft.

Das Risiko, nach einer Hib-Impfung einen Diabetes mellitus Typ 1 zu entwickeln, wurde mit  $OR=1.14$  (95% KI: 0.51-2.57) angegeben.

Außerdem wurde der Einfluss des Hib-Impfzeitpunktes auf die Diabetesentstehung untersucht. Es wurden entweder 3 Hib-Dosen in den ersten 8 Lebensmonaten und eine 4. Dosis mit 12-18 Monaten verabreicht, oder aber das Kind erhielt nur 1 Dosis

des Hib-Impfstoffes im Alter von 21-27 Monaten. Die odds ratio für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes lag bei diesen beiden verschiedenen Impfplänen ( verglichen untereinander oder mit einer ungeimpften Gruppe) unter 1.0. Allerdings ist diese Studie nur begrenzt in der Lage Risikounterschiede bei den beiden unterschiedlichen Impfprogrammen festzustellen, da nur sehr wenige Studienteilnehmer nicht bzw. mit nur einer Dosis gegen Hib geimpft wurden. Die Autoren verweisen bei dieser Fragestellung auf die Studie von Karvonen et al. (Karvonen 1999).

Auch in dieser Studie deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weder der Erhalt der Hib-Impfung noch der Impfzeitpunkt die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 beeinflussen. Von einem Kausalzusammenhang der beiden Ereignisse (Hib-Impfung und Typ 1 Diabetes) kann nicht ausgegangen werden.

## 7.2.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>	Classen, 1999	2b / B	Karvonen, 1999	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>			Graves, 1999 DeStefano, 2001	3b / B
<i>Querschnittsstudie</i>			Hummel, 1996 Hummel, 2000	3b / B
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>			Elliott, 1998	2c / B
<i>Fallberichte/Fallserien</i>				
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>				

Tabelle 23a: Einteilung der Studien zu „Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI) oder Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1996	Hummel (Hummel 1996)	Querschnittsstudie	3b / B	280 Kinder mit einem Elternteil mit Typ 1 Diabetes (232 Mütter und 48 Väter)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 29 Kinder für mindestens einen der getesteten Inselzellantikörper positiv</li> <li>- 4 Kinder mit Klinik eines Diabetes Typ 1</li> <li>- kein Unterschied im Impfprogramm (BCG, DPT, Polio, Hib, MMR und</li> </ul>		- Daten aus BABYDIAB Studie

						FSME) zwischen Kindern mit bzw. ohne Inselellantikörper - kein Unterschied in Hib-Durchimpfungsraten zwischen Kindern mit <b>(1.)</b> bzw. ohne <b>(2.)</b> Inselellantikörper	1. 28% 2. 32%	
1998	Elliott (Elliott 1998)	Vergleich der Diabetes Inzidenz mit dem Impfprogramm (BCG, HBV, Hib, DTP und MMR)  Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B			Kein Zusammenhang zwischen der Diabetes Inzidenz und der Einführung, Durchführung und Änderung des Impfprogramms gefunden		Von dieser Studie war nur der Abstract vorhanden; daher ist keine genauere Studienbeschreibung möglich
1999	Karvonen (Karvonen 1999)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	<b>Kohorte 1:</b> 128 936 Kinder ohne Hib-Impfung <b>Kohorte 2 und 3:</b> 116 352 Kinder, die Hälfte <b>(Kohorte 2)</b> mit 4 Dosen Hib-Impfstoff (mit 3,4,6 und 14-18 Monaten), die andere Hälfte <b>(Kohorte 3)</b> mit nur einer Impfung (mit 24 Monaten)		1. Kumulative Diabetesinzidenz bei den Studienteilnehmern im Alter von 10 Jahren. 2. relatives Diabetesrisiko : a) Vergleich Kohorte 1 und 3 b) Vergleich der Kohorte 2 und 3  Erhalt der Hib-Impfung und Impfzeitpunkt ohne Einfluss auf Diabetesentstehung	1. <i>in Kohorte 2:</i> 397/100 000 <i>in Kohorte 3:</i> 375/100 000  2. a) RR=1.0 1 b) RR=1.0 6	- mit Kohorte 2 und 3 wurde ursprünglich in einer Studie die Wirksamkeit der Hib-Impfung untersucht
1999	Graves	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	25 Kinder	292 Kinder	Bis zum 9.		- 61% der Fälle mit

	(Graves 1999)			mit $\beta$ -Zell Autoantikörper	ohne $\beta$ -Zell Autoantikörper	Lebensmonate 72% der Fälle gegen Hib geimpft verglichen mit 61% der Kontrollen; Unterschied nicht signifikant  Kein Anhaltspunkt für Kausalzusammenhang zwischen Hib-Impfung und Diabetes		<p>Geschwister mit Typ 1 Diabetes verglichen mit 33% der Kontrollen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder Teilnehmer der DAISY Studie (Diabetes Autoimmunity Study in the Young)</li> <li>- Auch andere Impfungen (HBV, Polio, DTP) ohne Einfluss auf die Diabetesentstehung</li> </ul>
1999	Classen (Classen and Classen 1999)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	<p><b>Gruppe 1:</b> 4 Dosen Hib-Impfstoff</p> <p><b>Gruppe 2:</b> Eine Hib-Impfung</p> <p><b>Gruppe 3:</b> Keine Hib-Impfung</p>		<p>1. Kumulative Diabetesinzidenz bei den Studienteilnehmern im Alter von 7 Jahren.</p> <p>2. Kumulative Diabetesinzidenz bei den Studienteilnehmern im Alter von 10 Jahren.</p>	<p>1. Gruppe 1: 261/100 000 Gruppe 2: 237/100 000 Gruppe 3: 207/100 000</p> <p>2. Gruppe 1: 398/100 000 Gruppe 2: 376/100 000 Gruppe 3: 340/100 000</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine genauen Studiendaten verfügbar</li> <li>- Classen et al. gehen von einem erhöhten Diabetes-Risiko nach Hib-Impfung aus</li> </ul>
2000	Hummel (Hummel 2000)	Querschnittsstudie	3b / B	823 Kinder, von denen mindestens ein Elternteil an Diabetes mellitus Typ 1 leidet		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inselzellantikörper bei 31 Kindern (<math>\approx</math>3.8%) bis zum 2. Lebensjahr</li> <li>- 10 Kinder (alle mit Inselzellantikörpern) mit Diabetes mellitus nach durchschnittlich 3.3 Jahren (Range: 1.3-8.5 Jahren)</li> <li>- Kein Unterschied der Hib-</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus der deutschen BABYDIAB Studie</li> <li>- Auch die anderen in dieser Studie betrachteten Umwelteinflüsse (Stillen, andere Impfungen und virale Infekte (MMR)) ohne Einfluss auf die</li> </ul>

						Durchimpfungsraten bei den Kindern mit <b>(1.)</b> und ohne <b>(2.)</b> Inselellantikörper	Durchimpfungsraten 1. 48% 2. 42%	Ausbildung von Inselellantikörpern in den ersten beiden Lebensjahren
2001	DeStefano (DeStefano 2001b)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	252 Kinder mit Diabetes mellitus Typ1	768 gesunde Kinder	1. Hib-Impfung bei 95.6% der Kinder mit Typ 1 Diabetes verglichen mit 94.9% der gesunden Kontrollen; 2. Unterschiedlicher Impfzeitpunkt ohne Einfluss auf die Diabetesentwicklung;  Kein Hinweis für Kausalzusammenhang zwischen Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1	1. OR=1.14 (0.51- 2.57)  2. 3 Hib-Dosen in den ersten 8 Mo. und eine 4. Dosis mit 12-18 Mo. OR=1.00 (Referenzwert)  1 Hib Dosis mit 21-27 Mo. OR=0.59 (0.22-1.57)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus dem VSD Projekt</li> <li>- 21% der Fälle mit Typ 1 Diabetes in der Familie verglichen mit 4% der Kontrollen</li> <li>- Ergebnis über Einfluss des Impfzeitpunktes nur wenig aussagekräftig wegen nur geringer Vergleichsmöglichkeiten</li> </ul>

Tabelle 23b: Studienergebnisse: Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1



### 7.2.3. Diskussion

Befasst man sich mit zu diesem Thema durchgeführten Studien, so fällt auf, dass lediglich die Studie von Classen et al. (eine retrospektive Kohortenstudie mit dem Evidenzgrad 2b / B) auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Hib-Impfung und der Entwicklung eines Typ 1 Diabetes mellitus schließen lässt (Classen 1999a). So traten in dieser Studie in der Gruppe, die 4 Dosen des Hib-Impfstoffes erhielt, insgesamt 58 Diabetesfälle mehr auf als in der ungeimpften Gruppe. Classen et al. schätzen das Risiko eines Diabetes mellitus nach Hib-Impfung sogar höher ein als den Nutzen der Impfung (Classen 1999a; Classen 1999d). Allerdings ist die Aussagekraft ihrer Studie durch fehlende Angabe von Material und Methode erheblich eingeschränkt. Außerdem gehen Classen et al. davon aus, dass Impfungen, werden sie vor Erreichen des zweiten Lebensmonats verabreicht, eine protektive Wirkung bezüglich der Diabetesentstehung ausüben, Impfungen nach dem zweiten Monat hingegen das Diabetesrisiko erhöhen (Jefferson 1998; Classen 1999d; Classen 1999c; Classen 1999b; Elliman 1999; Classen 2000; Shoenfeld 2000). In mehreren Kommentaren weisen Classen et al. immer wieder auf ihre Studienergebnisse hin und üben Kritik an anderen Studien, die keine Anhaltspunkte für eine ursächliche Rolle der Hib-Impfung in der Ätiologie des Typ 1 Diabetes mellitus gefunden haben (Classen 1999d; Classen 1999b; Classen 2000). Widersprüchlich äußern sich Classen et al. zu der Frage, ob die Öffentlichkeit über ein mögliches Diabetesrisiko nach Hib-Impfung informiert werden soll. Veröffentlichten Classen et al. noch im Januar 1999 einen Leserbrief mit der Forderung, die Öffentlichkeit über alle möglichen Impflangzeitfolgen aufzuklären, so sehen sie im November 1999 von einer Veröffentlichung von Studienergebnissen ab, die für einen Kausalzusammenhang zwischen Hib-Impfung und Diabetes mellitus sprechen, um die Öffentlichkeit nicht zu beunruhigen (Classen 1999d; Classen 1999b). Im Juni 2000 setzen sich Classen et al. wieder dafür ein, die Eltern über im Vergleich zum Impfnutzen hohen Diabetesrisiko nach der Hib-Impfung zu informieren (Classen 2000).

Nun zu den Ergebnissen der anderen 6 besprochenen Studien, die einen Evidenzgrad zwischen 2b / B und 3b / B aufweisen: Keine von diesen erbringt Anhaltspunkte dafür, dass die Hib-Impfung das Diabetes mellitus Risiko erhöhen würde (Hummel 1996; Elliott 1998; Graves 1999; Karvonen 1999; Hummel 2000; DeStefano 2001b). Auch der Impfzeitpunkt scheint bei der Entstehung eines

Diabetes mellitus Typ 1 keine Rolle zu spielen (Graves 1999; Karvonen 1999; DeStefano 2001b). Ein Beweis dafür, dass, wie von Classen et al. angenommen, die Hib-Impfung in den beiden ersten Lebensmonaten das Diabetesrisiko senkt, wurde ebenfalls nicht erbracht (Classen 2000).

Den neuesten Studienergebnissen zufolge kann also von einem Kausalzusammenhang zwischen Hib-Impfung und der Diabetesentstehung nicht ausgegangen werden.

Zum Abschluss dieses Kapitels soll wieder einmal darauf hingewiesen werden, dass, wie Ellimann betont, eine zeitliche Assoziation zweier Ereignisse nicht automatisch mit einem Kausalzusammenhang gleichzusetzen ist und auch wie gefährlich es ist, wenn der Nutzen einer Impfung nicht mehr gesehen wird und dann aufgrund einer bislang unbewiesenen Vermutung die Impfkzeptanz sinken würde (Elliman 1999).

## **8. Hepatitis B-Impfung**

### **8.1. Hepatitis B**

#### **8.1.1. Ätiologie**

Das Hepatitis B-Virus ist ein Doppelstrang DNA Virus aus der Familie der HepaDNA Viridae (Snyder 2000; Mahoney 1999).

Als Hauptübertragungswege gelten Inokulation mit infektiösem Blut und Geschlechtsverkehr. Für das Kind stellt die perinatale Übertragung des Virus durch eine HbsAg positive Mutter das höchste Ansteckungsrisiko dar, welches noch steigt, falls die Mutter auch HbeAg positiv ist.

#### **8.1.2. Epidemiologie**

Die Hepatitis B-Infektion tritt weltweit auf. Fast 5% der gesamten Weltbevölkerung, also ca. 350 Millionen Menschen haben eine chronische Hepatitis B-Infektion, die die führende Ursache für chronische Hepatitis, Leberzirrhose und HCC darstellt (Mahoney 1999). Jährlich sterben ca. 500000-1 000 000 Menschen an durch das HBV verursachte chronische Lebererkrankungen.

Die höchste Prävalenz der Hepatitis B-Infektion findet man in sub-Saharan Afrika, Asien (China, mittlerer Osten), dem Amazonas Becken und den pazifischen Inseln. Hier spielt v.a. die perinatale Übertragung von HbsAg positiven Müttern auf ihre Kinder eine Rolle (Robert Koch-Institut 2000b) . Im Vergleich zu diesen Ländern und Gebieten ist die Hepatitis B Infektion in Deutschland wesentlich weniger verbreitet. Der Anteil chronischer HBV Infizierter wird für die alten Bundesländer mit 0.6%, für die neuen Bundesländer mit 0.4% angegeben. Gemeldet wurden in den letzten Jahren zwischen 4500 und 7000 Erkrankungen, Schätzungen liegen allerdings wesentlich höher und gehen von 50000 Neuinfektionen und damit von 15000 - 30000 Erkrankungen jährlich aus. Die Ansteckung erfolgt in Deutschland v.a. durch sexuellen Kontakt und parenterale Exposition in Freizeit und Beruf. Die Hepatitis B Erkrankung ist die wichtigste, berufsbedingte Infektionskrankheit im Gesundheitswesen.

### 8.1.3. Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 45-160 Tage, durchschnittlich 120 Tage (Snyder 2000; Mahoney 1999; Quast 1997). Gerade bei Neugeborenen verläuft eine Infektion häufig asymptomatisch, und auch Kinder zwischen 1 und 5 Jahren werden nur zu 5-15% klinisch auffällig, wohingegen 33-50% der älteren Kinder und Erwachsenen folgende mögliche Symptome einer akuten Hepatitis entwickeln: Lethargie, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Ikterus (bei 25%). Als extrahepatische Manifestationen werden Arthralgien, Polyarthrit, Exanthem, papulöse Akrodermatitis (Gianotti-Crosti-Syndrom), Glomerulonephritis und aplastische Anämie beschrieben.

Bei 1-2% der Infizierten ist der Verlauf fulminant mit Koagulopathie, Enzephalopathie und Hirnödemen, wobei das Risiko für die Entwicklung einer fulminanten Hepatitis bei einer bestehenden Superinfektion mit dem Hepatitis D-Virus noch ansteigt. Eine Lebertransplantation stellt die einzige Behandlungsmöglichkeit dar. Die Mortalität der fulminanten Hepatitis liegt bei mehr als 30%.

Neben diesem fulminanten Verlauf ist vor allem eine chronische Hepatitis B-Infektion gefährlich, die bei 10% der infizierten Erwachsenen und sogar bei bis zu 90% der infizierten Säuglinge auftritt. Von einer chronischen Infektion spricht man, wenn HbsAg im Serum länger als 6 Monate nachweisbar ist. Als Folgen einer chronischen Infektion, die erst nach 25-30 Jahren auftreten können, sind die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom zu nennen (HCC bei ca. 1% der chronisch Infizierten). Das Risiko für einen chronischen Verlauf ist umso höher, je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Infektion ist, also am höchsten für Kinder, die perinatal mit dem Hepatitis B-Virus infiziert wurden.

Zusammenfassung der klinischen Verlaufsmöglichkeiten einer Hepatitis B - Infektion	Anmerkung
asymptomatisch	v.a. bei Neugeborenen
Symptome einer akuten Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-15% der infizierten Kinder zwischen 1 und 5 Jahren</li> <li>- 33-50% der älteren Kinder und Erwachsenen</li> </ul>
Extrahepatische Manifestationen	u.a. Polyarthrit, Gianotti-Crosti-Syndrom, Glomerulonephritis, aplastische

	Anämie
Fulminanter Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 1-2% der Infizierten</li> <li>- Mortalität &gt;30%</li> </ul>
Chronische Hepatitis B- Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 10% der infizierten Erwachsenen</li> <li>- Bei bis zu 90% der infizierten Säuglinge</li> </ul>

Tabelle 24: Klinische Verlaufsmöglichkeiten einer Hepatitis B – Infektion  
(Snyder 2000; Mahoney 1999)

#### 8.1.4. Therapie

Eine spezifische Therapie der Hepatitis B-Infektion ist nicht möglich (Nützenadel 2000). Nach Exposition wird die Gabe von Hepatitis B- Hyperimmunglobulin und eine zusätzliche aktive Impfung empfohlen. Bei der Therapie der chronischen Hepatitis B- Infektion wird IFN- $\alpha$ 2b eingesetzt (Snyder 2000).

#### 8.1.5. Immunisierung

Seit 1995 wird die Hepatitis B-Impfung von der STIKO als Routineimpfung für alle Säuglinge, Kinder und Jugendlichen empfohlen (Robert Koch-Institut 2001a). Die Grundimmunisierung der Säuglinge erfolgt nach vollendetem 2., 4. und 11.-14. Lebensmonat (Robert Koch-Institut 2004a). Alle noch nicht geimpften Jugendlichen sollen zwischen vollendetem 9.-17. Lebensjahr grundimmunisiert werden bzw. soll bei Jugendlichen mit unvollständigem Impfschutz dieser komplettiert werden.

Die Neugeborenen HbsAg positiver Mütter erhalten innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt sowohl die erste der drei Dosen Hepatitis B Impfstoff als auch Hepatitis B Immunglobulin. Die Grundimmunisierung wird mit einer 2. Impfung nach einem Monat und einer 3. Impfung 6 Monate nach der 1. Impfung vervollständigt. Bei diesen Kindern ist, im Gegensatz zu den Säuglingen ohne HbsAg positiver Mutter, eine serologische Kontrolle des Impfschutzes notwendig.

Der Impfstoff enthält das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus, also nur HbsAg (Quast 1997). Nach vollendeter Grundimmunisierung treten bei über 95% der

Geimpften anti- HbsAg Antikörper auf (Mahoney 1999). Der Schutz gegen schwerwiegende Hepatitis B-Infektionen hält mindestens 12 Jahre.

### 8.1.6. Impfraten

Laut einer Erhebung der aktuellen Impfraten in 11 Bundesländern in den Jahren 1997/1998 bei 532 547 Schulanfängern mit Impfausweis lag der Durchimpfungsgrad für Hepatitis B bei lediglich 10% (Robert Koch-Institut 1999). Allerdings wurde die Hepatitis B-Impfung erst 1995 in den von der STIKO empfohlenen Impfplan mitaufgenommen und die Grundimmunisierung, falls nicht im Säuglingsalter erfolgt, wird erst im späteren Jugendalter nachgeholt (Robert-Koch-Institut 2001a). In einer Untersuchung des Robert Koch-Instituts zu einem späteren Zeitpunkt lagen die Impfraten für Hepatitis b bei der Schuleingangsuntersuchung in den Jahren 1998-2001 bei 629 969 Kindern bereits deutlich höher: 41.4% der Kinder waren zu diesem Zeitpunkt vollständig grundimmunisiert, bei weiteren 12.9% wurde bereits mit der Hepatitis B-Impfung begonnen (Robert Koch-Institut 2002c).

### 8.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Hepatitis B-Impfung

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung, Verhärtung, Druckschmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle)	Häufig (>1/100, <1/10 Impfungen)
Allgemeinreaktionen (z.B. grippeähnliche Symptome, Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen,	(sehr) selten
Erhöhung der Leberenzymwerte	<1:10 000 Impfungen

Tabelle 25: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Hepatitis B-Impfung (GlaxoSmithKline 2001; Aventis Pasteur MSD 2004; Robert Koch-Institut 2004b)

Impfkomplikationen:

Komplikationen der Hepatitis B-Impfung	Häufigkeit
Anaphylaktische und allergische Reaktionen (Blutdruckabfall, Urtikaria Vaskulitis)	Sehr selten (<1:10 000 Impfungen)

Tabelle 26: Komplikationen der Hepatitis B-Impfung (GlaxoSmithKline 2001; Aventis Pasteur MSD 2004; Robert Koch-Institut 2004b)

Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Hepatitis B-Impfung und Hypothesen:

Krankheitserscheinung	Häufigkeit
Störungen des Nervensystems (z.B. Krampfanfälle, Lähmungserscheinungen, Neuropathie, Neuritis (Querschnittsmyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis), Meningitis, Enzephalitis, Enzephalopathie, Multiple Sklerose)	Sehr selten (<1/10000 Impfungen)
Arthralgien, Arthritis, Myalgien	Sehr selten (<1/10000 Impfungen)
Erkrankung anderer Organe, z.B. Thrombozytopenie, Erythema multiforme	Sehr selten (<1/10000 Impfungen)
SIDS	postuliert

Tabelle 27: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Hepatitis B-Impfung und Hypothesen (GlaxoSmithKline 2001; Aventis Pasteur MSD 2004; Robert Koch-Institut 2004b; MMWR 1996)

## **8.2. Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose**

Die Vermutung, dass Multiple Sklerose durch die Hepatitis B-Impfung verursacht werden kann oder dass durch sie ein neuer Schub bei an Multipler Sklerose erkrankter Patienten ausgelöst wird, führte nicht nur zu einer verminderten Impfkzeptanz v.a. bei der französischen Bevölkerung, sondern sogar zu einer vorübergehenden Änderung im französischen Impfsystem sowie zur Entschädigung von Patienten mit Multipler Sklerose, die als „Opfer“ der Hepatitis B-Impfung vor Gericht auftraten (Monteyne 2000).

Im Folgenden werden die Studien vorgestellt, die sich damit beschäftigen, ob die Hepatitis B-Impfung tatsächlich mit der Entstehung der Multiple Sklerose – eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems – in einem kausalen Zusammenhang steht.

Auf die Problematik, ob die Hepatitis B Impfung bei Personen mit bekannter Multipler Sklerose einen neuen Schub auslösen kann oder zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome führt, wird nachfolgend nicht näher eingegangen.

### **8.2.1. Studienergebnisse**

#### **1991: L Herroelen et al.**

In dieser Fallbeschreibung aus Belgien berichten Herroelen et al. von 2 Patientinnen (26 und 28 Jahre), die 6 Wochen nach der Hepatitis B-Impfung neurologische Symptome entwickelten und im MR Zeichen demyelinisierender Prozesse im ZNS zeigten (Herroelen 1991).

Bei einer Patientin war bereits 3 Jahre zuvor Multiple Sklerose diagnostiziert worden, die andere Patientin wies jedoch keine neurologische Vorgeschichte auf.

Auch wenn kein Kausalzusammenhang bewiesen werden kann, empfehlen Herroelen et al., die Hepatitis B-Impfung bei Patienten mit bekannter Multipler Sklerose am besten zu vermeiden, um auch eine mögliche Triggerfunktion der Impfung bei genetisch prädisponierten Personen auszuschließen.

#### **1993: J P Nadler**

J P Nadler aus den USA berichtet von einer 43jährigen Patientin, die innerhalb 3 Wochen nach der Hepatitis B-Impfung eine Halbseitenlähmung rechts entwickelte

und bei der aufgrund der MR Diagnostik und des klinischen Verlaufes die Diagnose Multiple Sklerose gestellt wurde (Nadler 1993).

Nadler geht von einem zufälligen zeitlichen Zusammentreffen von Impfung und Ausbruch der Erkrankung oder von einer extrem seltenen Komplikation der Hepatitis B-Impfung aus, deren Nutzen jedoch weit überwiegt.

**1995: G Kaplanski et al.**

Der 35jährige Patient dieser Fallbeschreibung aus Frankreich entwickelte 2 Wochen nach der 3. Dosis der Hepatitis B-Impfung Anzeichen einer demyelinisierender Erkrankung des ZNS (Kaplanski 1995). Ähnliche Symptome waren, laut Angabe des Patienten, auch bereits nach der 1. und 2. Impfdosis aufgetreten.

Ob die neurologischen Symptome durch die Impfung verursacht wurden, ist schwierig zu entscheiden. Kaplanski et al. ziehen die Möglichkeit in Erwägung, dass die Hepatitis B-Impfung bei Personen mit dem HLA Haplotyp B7 DR2, der mit MS assoziiert wird und den auch der Patient dieser Fallbeschreibung aufweist, zu ZNS Komplikationen führen kann.

**1997: O Gout et al.**

Gout et al. beschreiben in dieser französischen Fallserie die zwischen 1993 und 1995 bei 25 Patienten aufgetretenen Demyelinisierungsprozesse im ZNS innerhalb 8 Wochen nach rekombinanter Hepatitis B-Impfung (Gout 1997). Bei den Patienten handelt es sich um Frauen zwischen 9 und 50 Jahren, die 7 Tage bis 8 Wochen nach der Impfung klinische Symptome einer demyelinisierenden Erkrankung entwickelten. Bei 3 Patienten waren bereits früher neurologische Krankheitszeichen aufgefallen, 11 Patienten haben Verwandte 1. (5 Patienten) bzw. 2. Grades (6 Patienten) mit Multipler Sklerose. HLA-DR2 positiv waren 9 der 20 getesteten Patienten.

Gout et al. vermuten, dass bestimmte Gruppen ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse aufweisen, wie z.B. Patienten mit MS und ihre Angehörigen, sowie Patienten, die bereits früher mit neurologischen Symptomen, die möglicherweise auf MS hindeuten, auffällig geworden waren.

**1999: M E Tosti et al.**

Anhand einer hypothetischen Kohorte von 100 000 Neugeborenen wird in dieser italienischen Studie ein Risiko-Nutzen-Profil der Hepatitis B-Impfung aufgestellt (Tosti

1999). In dieser Kohorte werden 1099 Hepatitis B Fälle erwartet, die durch eine Impfung vermieden werden könnten, sowie ca. 217 Fälle von Multipler Sklerose. Mit hypothetischen odds ratio wurde dann der Anstieg der MS Fälle in dieser Kohorte berechnet.

Falls die Hepatitis B-Impfung im Alter von 12 Jahren durchgeführt werden würde und eine OR von 1.7 zutreffen würde, wäre in der Kohorte ein Anstieg der MS Inzidenz um 0.3% zu beobachten, was 0.7 zusätzliche MS Fälle bedeuten würde.

Erfolgt die Hepatitis B-Impfung im Erwachsenenalter (21-30 Jahre), so wäre ein größerer Anstieg der MS Inzidenz zu erwarten, da die MS Inzidenz in dieser Altersgruppe wesentlich höher liegt als im Kindesalter. Nimmt man auch in dieser Gruppe ein hypothetisches Risiko von  $OR=1.7$  an, so würde die MS Inzidenz um 2.9% zunehmen, 5.2 zusätzliche Fälle würden auftreten.

Die Berechnungen zeigen, dass sogar bei einer hoch angesetzten OR von 1.7, v.a. falls die Hepatitis B-Impfung im Kindesalter erfolgt, nur ein sehr geringer Anstieg der MS Fälle zu erwarten wäre und daher der Nutzen der Hepatitis B-Impfung, die in der gleichen Kohorte 1099 Hepatitis B Fälle verhindern könnte, klar überwiegt. Die Autoren sprechen sich für ein Beibehalten der Hepatitis B Impfempfehlungen aus.

#### **1999: A Tourbah et al.**

Tourbah et al. beschreiben eine Fallserie von 8 Patienten (5 Frauen, 2 Männer, 1 Junge) im Alter von 7-40 Jahren, bei denen innerhalb von 10 Wochen (4 Tage bis 10 Wochen) nach der Hepatitis B-Impfung Anzeichen für Entzündungsvorgänge im ZNS gefunden wurden, die entweder auf eine akut disseminierende Enzephalomyelitis oder auf Multiple Sklerose hindeuteten (Tourbah 1999).

Bei 2 Patienten war ein MS Fall in der Familie, einer dieser Patienten litt vor einigen Jahren an vorübergehendem einseitigen Sehverlust (Optikusneuritis), bei einem anderen Patienten waren , ebenfalls bereits vor einigen Jahren, sensible Störungen im Sinne eines Lhermitte Zeichens aufgetreten.

Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Hepatitis B-Impfung und Erkrankungen des ZNS kann mit dieser Studie nicht nachgewiesen werden, zumal die Erkrankung möglicherweise bei Personen mit einer genetischen Prädisposition aufgetreten ist.

Tourbah et al. schlagen als Vorsichtsmaßnahme vor, bei Personen mit demyelinisierenden Erkrankungen in der Familie bzw. bei Personen mit früheren Anzeichen einer solchen Erkrankung, die Hepatitis B-Impfung zu unterlassen.

**1999: F Zipp et al.**

Diese retrospektive Kohortenstudie aus Deutschland beschäftigt sich mit dem Risiko einer demyelinisierenden Erkrankung wie der Multiplen Sklerose nach Hepatitis B-Impfung (Zipp 1999).

Dazu wurden die Daten von 134 698 Personen erhoben, wovon 27 229 Personen (13 845 Frauen, 13 384 Männer) zwischen 1988 und 1995 gegen Hepatitis B geimpft wurden. Als Kontrollpersonen fungierten die 107 469 ungeimpften Personen (54 518 Frauen, 52 951 Männer), jeder geimpfter Studienteilnehmer wurde also mit 3 oder 4 Kontrollpersonen verglichen.

Das relative Risiko für eine demyelinisierende Erkrankung wurde für unterschiedliche Zeiträume nach der Hepatitis B-Impfung bestimmt, und lag bei  $RR=1.3$  (95%KI: 0.1-12.7) innerhalb 2 Monaten,  $RR=1.3$  (95%KI: 0.4-4.8) innerhalb 6 Monaten,  $RR=1.0$  (95%KI: 0.3-3.0) innerhalb eines Jahres,  $RR=1.0$  (95%KI: 0.4-2.4) innerhalb 2 Jahren und  $RR=0.9$  (95%KI: 0.4-2.1) innerhalb 3 Jahren nach Erhalt der Hepatitis B-Impfung.

Diese Studienergebnisse deuten also auf keine erhöhte Inzidenz demyelinisierender Erkrankungen bei gegen Hepatitis B geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften hin.

**2000: E Touzé et al.**

Diese französische Fall-Kontroll-Studie beschäftigt sich mit dem Risiko einer ersten Episode einer demyelinisierender Erkrankung innerhalb 6 Monaten nach einer Hepatitis B-Impfung (Touzé 2000).

121 Patienten mit einer ersten Episode zwischen Juli 1993 und Dezember 1995 wurden 121 Kontrollen gegenübergestellt.

Die Daten zu folgenden Impfungen wurden erhoben: Hepatitis A und B, Tetanus, Polio, Diphtherie, Typhus, Gelbfieber, Meningokokkenmeningitis und BCG. Von den insgesamt 242 Studienteilnehmern konnten 179 (=74%) Impfbefreiungsnachweise vorlegen, 31 Personen gaben an, zwischen Januar 1993 und Dezember 1995 keine Impfung erhalten zu haben und 32 Personen waren ihren Aussagen nach in diesem Zeitraum mindestens einmal geimpft worden.

Die in dieser Fall-Kontroll-Studie ermittelte odds ratio, eine erste Episode einer demyelinisierenden Erkrankung 60 Tage nach irgendeiner Impfung zu bekommen,

beträgt  $OR=1.4$  (95%KI: 0.5-4.3), für den Zeitraum 61-180 Tage nach der Impfung liegt sie bei  $OR=2.1$  (95%KI:0.7-6.0).

Betrachtet man die Daten für die Hepatitis B-Impfung gesondert, so beträgt die OR für den ersten Zeitraum (0-60 Tage) 1.7 (95%KI: 0.5-6.3), für den zweiten Zeitraum (61-180 Tage) 1.5 (95%KI: 0.5-5.3).

Zwar konnte in dieser Studie kein Beweis für einen signifikanten Anstieg der demyelinisierenden Erkrankungen nach Hepatitis B- oder irgend einer anderen Impfung erbracht werden, ein Kausalzusammenhang kann allerdings auch nicht definitiv ausgeschlossen werden.

#### **2000: A D Sadovnick et al.**

Sadovnick et al. vergleichen in dieser epidemiologischen Beobachtungsstudie die MS Häufigkeit bei Jugendlichen in British Columbia vor und nach der Einführung eines Hepatitis B Impfprogramms im Oktober 1992 (Sadovnick 2000).

Von Januar 1986 bis September 1992, also vor der Einführung der Hepatitis B-Impfung, wurden von insgesamt 288 657 Schülern zwischen 11 und 17 Jahren 9 MS Fälle im einzigen pädiatrischen Krankenhaus von British Columbia gemeldet.

Im Vergleich dazu traten bei 267 412 Schülern, die 3 Dosen des Hepatitis B Impfstoffes erhielten, von Oktober 1992 bis September 1998 5 MS Fälle auf.

Die Häufigkeit der Multiplen Sklerose vor und nach Einführung des Hepatitis B Impfprogramms unterscheidet sich also nicht signifikant; das Risiko, an MS zu erkranken, wurde durch die Einführung der Hepatitis B-Impfung bei 11-12jährigen Schülern nicht erhöht.

Auch bei einem in dieser Studie ebenfalls durchgeführten Vergleich der postinfektiösen Enzephalomyelitis Inzidenzen vor und nach Einführung der Hepatitis B-Impfung ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, dass die Impfung das Risiko für eine postinfektiöse Enzephalomyelitis erhöhen würde.

#### **2000: M C Sturkenboom et al.**

In dieser Fall-Kontroll-Studie aus dem UK wurden alle Fälle von demyelinisierenden Erkrankungen, Multipler Sklerose, Optikusneuritis und Querschnittsmyelitis gesammelt, sowie die Impfdaten dieser Patienten erhoben. Jedem Fall wurden 6 Kontrollen gegenübergestellt (Sturkenboom 2000).

Die Inzidenz für demyelinisierende Erkrankungen des ZNS lag in der Altersgruppe der 20-60-Jährigen bei 4.47/100 000, wobei die Inzidenz in der Altersgruppe von 35-44 Jahren am höchsten war. Frauen erkrankten doppelt so häufig wie Männer.

Die Hepatitis B-Impfung innerhalb 12 Monaten vor Ausbruch der Erkrankung erhöht das Risiko für demyelinisierende Erkrankungen des ZNS auf das 1.5fache (95%KI: 0.6-3.9), wurde zu irgendeinem Zeitpunkt vor Erkrankungsbeginn geimpft, so ist das Risiko auf das 1.4fache angestiegen (95%KI: 0.8-2.4), wobei die odds ratio für demyelinisierende Erkrankungen höher lag als für Multiple Sklerose (OR=2.2 (95%KI: 0.8-5.9) verglichen mit OR=1.2 (95%KI: 0.7-2.3).

Diese Studie hat allerdings eine zu geringe Power, um einen signifikanten Risikoanstieg zu beweisen.

### **2001: A Ascherio et al.**

Diese Fall-Kontroll-Studie von Ascherio et al. aus den USA bezieht die Daten aus 2 großen Kohorten, nämlich Daten ab 1976 von 121 700 Krankenschwestern und Daten ab 1989 von 116 671 Krankenschwestern (Ascherio 2001). Insgesamt wurde bei 192 Frauen Multiple Sklerose diagnostiziert, davon waren 32 (ca.16.8%) vor Ausbruch der Erkrankung (=Indexdatum) gegen Hepatitis B geimpft worden. Ihre Daten wurden mit denen von jeweils 5 gesunden Kontrollpersonen (insgesamt 534, davon 84 (ca.15.7%) vor dem Indexdatum geimpft) sowie einer Patientin mit Brustkrebs verglichen (insgesamt 111, davon 15 (ca.13.5%) vor dem Indexdatum geimpft).

Das ermittelte Risiko, zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Hepatitis B-Impfung an Multipler Sklerose zu erkranken lag bei RR=0.9 (95%KI: 0.5-1.6). Wurde die Hepatitis B-Impfung 2 Jahre vor Auftreten der Erkrankung verabreicht, so lag das relative Risiko bei 0.7 (95%KI: 0.3-1.8).

Gegen Hepatitis B geimpfte Frauen wiesen also kein erhöhtes Risiko auf, an Multipler Sklerose zu erkranken.

Obwohl Ascherio et al. ihr gutes Studiendesign mit hohen Teilnehmerraten und der guten Vermeidung von „recall bias“ hervorheben, wird die Studie in ihrer Durchführung dennoch kritisiert. Ein paar der angesprochenen Kritikpunkte werden im Folgenden angeführt.

So wird Ascherio et al. vorgeworfen, nur Patienten mit MS, nicht aber mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen in die Studiengruppe mitaufgenommen zu haben, was möglicherweise das „negative“ Ergebnis dieser Studie erklären kann (Begaud 2001). Einen weiteren Kritikpunkt stellt das in der Studie gewählte Zeitfenster von 2 Jahren dar (Gout 2001; Hanslik 2001). So würden Hanslik et al. ein zusätzliches Risikozeitfenster von 3 Monaten nach der Hepatitis B-Impfung befürworten. Allerdings, wie Ascherio et al. entgegensetzen, wäre bei einem Zeitfenster von 2 Jahren wohl mit mehr MS Fällen zu rechnen als innerhalb von 3 Monaten (Ascherio 2001). Gout et al. bemängeln außerdem, dass lediglich 32 der Patientinnen gegen Hepatitis B geimpft waren und nur 9 Frauen innerhalb 2 Jahren vor Ausbruch der Erkrankung (Gout 2001).

### **2001: C Confavreux et al.**

Confavreux et al. aus Frankreich verwenden in ihrer Fall-Crossover-Studie die in der europäischen Datenbank für Multiple Sklerose gesammelten Informationen von 643 Patienten, die zwischen 1993 und 1997 einen MS Schub hatten, den sog. Indexschub, und mindestens 12 Monate davor schubfrei waren (Confavreux 2001). Die 643 Teilnehmer dieser Fall-Crossover-Studie fungieren gleichzeitig als ihre eigenen Kontrollen, das bedeutet, dass zur Berechnung des relativen Risikos eines MS Schubes nach einer Impfung die Häufigkeit von Impfungen innerhalb 2 Monaten vor dem Schub mit der Häufigkeit in 4 davorliegenden Kontrollperioden über jeweils 2 Monate verglichen wurden.

Das relative Risiko, 2 Monate nach der Hepatitis B-Impfung einen MS Schub zu erleiden, wurde mit 0.67 (95%KI: 0.20-2.17) angegeben, das ermittelte Risiko innerhalb 2 Monaten nach irgendeiner Impfung (Hepatitis A und B, Tetanus, Influenza, Typhus, Gelbfieber) einen Schub zu bekommen, lag bei 0.71 (95%KI: 0.40-1.26).

Ein Kausalzusammenhang zwischen den oben genannten Impfungen und einem erhöhten Risiko für einen Schub bei Patienten mit bekannter Multipler Sklerose konnte in dieser französischen Studie nicht nachgewiesen werden.

### 8.2.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>			Zipp, 1999	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>			Touzé, 2000 Sturkenboom, 2000 (Autoren sprechen zwar von erhöhtem Risiko für MS nach Hepatitis B-Impfung, Ergebnisse jedoch nicht signifikant) Ascherio, 2001 Convafreux, 2001	3b / B
<i>Querschnittsstudien</i>				
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>			Sadovnick, 2000	2c / B
<i>Fallberichte/Fallserien</i>	Herroelen, 1991 Nadler, 1993 Kaplanski, 1995 Gout, 1997 Tourbah, 1999	n.a. n.a. n.a. 4 / C 4 / C		
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen; Nutzen-Risiko-Analyse anhand eines mathematischen Modells</i>			Tosti, 1999	n.a.

Tabelle 28a: Einteilung der Studien zu „Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI)</b>	<b>Bemerkung</b>
1991	Herroelen (Herroelen 1991)	Fallbeschreibungen	n.a.			2 Patientinnen (26 und 28 Jahre) mit neurologischen Symptomen innerhalb 6 Wochen nach der Hepatitis		- Evtl. erhöhtes Risiko für ZNS Komplikationen nach der Hepatitis B-Impfung

						B-Impfung, davon 1 Patientin mit bekannter Multipler Sklerose; Beide Patientinnen mit HLA Haplotyp B7, DR2		bei Personen mit genetischer Prädisposition - Empfehlung, prädisponierte Personen nicht gegen Hepatitis B zu impfen
1993	Nadler (Nadler 1993)	Fallbeschreibung	n.a.			43jährige Patientin mit Halbseitenlähmung 3 Wochen nach der Hepatitis B-Impfung; Im weiteren Verlauf Diagnose einer Multiplen Sklerose		Nadler geht mehr von einem zufälligen Zusammentreffen der beiden Ereignisse aus
1995	Kaplanski (Kaplanski 1995)	Fallbeschreibung	n.a.			35jähriger Patient (HLA Haplotyp B7, DR2) mit Anzeichen einer demyelinisierenden Erkrankung 2 Wochen nach der dritten Dosis der Hepatitis B-Impfung;		Evtl. erhöhtes Risiko für ZNS Komplikationen nach der Hepatitis B-Impfung bei Personen mit genetischer Prädisposition
1997	Gout (Gout 1997)	Fallserie	4 / C			25 Patientinnen zwischen 9 und 50 Jahren mit diagnostizierten Demyelinisierungsprozessen im ZNS innerhalb 8 Wochen nach der Hepatitis B-Impfung; davon: -3 Patientinnen mit neurologischer Vorgeschichte - 11 Patientinnen mit Multipler Sklerose in der Verwandtschaft - 9 von 20 getesteten Frauen mit HLA Haplotyp DR2		Evtl. erhöhtes Risiko für ZNS Komplikationen nach der Hepatitis B-Impfung bei Personen mit genetischer Prädisposition
1999	Tosti (Tosti 1999)	Nutzen-Risiko-Analyse anhand einer hypothetischen Kohorte	n.a.	100 000 Neugeborene		In dieser Kohorte erwartet: - 1099 Hepatitis B Fälle - 217 MS Fälle	Angenommene OR=1.7: → falls Impfung mit 12 Jahren: Anstieg der MS Inzidenz um	- MS Inzidenz in der Altersgruppe 21-30 Jahre höher als im Kindesalter, daher würden in dieser Altersgruppe mehr

							0.3%, das bedeutet 0.7 zusätzliche MS Fälle →falls Impfung mit 21-20 Jahren: Anstieg der MS Inzidenz um 2.9%, das bedeutet 5.2 zusätzliche MS Fälle	- neue MS Fälle erwartet Selbst bei hoch angesetzter odds ratio von 1.7 bleibt Nutzen der Hepatitis B-Impfung unübersehbar
1999	Tourbah(Tourbah 1999)	Fallserie	4 / C			8 Patienten (5 Frauen , 2 Männer, 1 Junge) zwischen 7 und 40 Jahren mit Entzündungsvorgängen im ZNS innerhalb 10 Wochen nach der Hepatitis B-Impfung davon: - 2 Patienten mit MS in der Familie - 1 Patient mit vorübergehendem unilateralem Sehverlust - 1 Patient mit Lhermitte Zeichen		- Evtl. erhöhtes Risiko für ZNS Komplikationen nach der Hepatitis B-Impfung bei Personen mit genetischer Prädisposition - Empfehlung, prädisponierte Personen nicht gegen Hepatitis B zu impfen
1999	Zipp (Zipp 1999)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	27 229 gegen Hepatitis B geimpfte Personen (13845 Frauen, 13384 Männer)	107 469 ungeimpfte Kontrollpersonen (54518 Frauen, 52951 Männer)	Keine erhöhte MS Inzidenz in der geimpften Gruppe im Vergleich zur ungeimpften	Relatives Risiko für eine demyelinisierende Erkrankung in verschiedenen Zeitintervallen nach der Hepatitis B-Impfung: <b>- 2 Monate:</b> RR=1.3 (0.1-1.27) <b>- 6 Monate</b> RR=1.3(0.4-4.8) <b>- 1 Jahr</b> RR=1.0 (0.3-3.0)	Kein Hinweis für Kausalzusammenhang Hepatitis B-Impfung und MS/demyelinisierende Erkrankungen

							<p><b>- 2 Jahre</b> RR=1.0 (0.4-4.2)</p> <p><b>- 3 Jahre</b> RR=0.9 (0.4-2.1)</p>	
2000	Touzé (Touzé 2000)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	121 Patienten mit einer ersten Episode einer demyelinisierenden Erkrankung	121 Kontrollpersonen	Weder 60 noch 180 Tage nach der Hepatitis B-Impfung oder einer anderen Impfung (Hepatitis A und B, Tetanus, Polio, Diphtherie, Typhus, Gelbfieber, Meningokokkenmeningitis, Influenza und BCG) ein <b>signifikant</b> erhöhtes Risiko für eine erste Episode einer demyelinisierenden Erkrankung	<p>0-60 Tage nach irgendeiner Impfung: OR=1.4 (0.5-4.3)</p> <p>61-180 Tage nach irgendeiner Impfung: OR=2.1 (0.7-6.0)</p> <p>0-60 Tage nach Hepatitis B-Impfung: OR=1.7 (0.5-6.3)</p> <p>61-180 Tage nach Hepatitis B-Impfung: OR=1.5 (0.5-5.3)</p>	Autoren schließen einen Kausalzusammenhang zwischen Hepatitis B-Impfung und MS nicht vollständig aus
2000	Sadovnick (Sadovnick 2000)	Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B	288 657 ungeimpfte Schüler vor und 267 412 Schüler nach Einführung des Hepatitis B Impfprogramms		Kein Unterschied der MS - Häufigkeit in den beiden Gruppen; 9 MS Fälle in der ungeimpften Gruppe (zwischen 01.1986 und 09.1992), 5 MS Fälle in der geimpften Gruppe (zwischen 10.1992 und 09.1998)		Ebenfalls kein Unterschied der Enzephalomyelitis Inzidenz in den beiden Gruppen
2000	Sturkenboom (Sturkenboom 2000)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	343 Patienten mit MS, 138 Patienten mit einer demyelinisierenden Erkrankung	Pro Patient 6 Kontrollpersonen	Risiko für eine demyelinisierende Erkrankung steigt nach Hepatitis B-Impfung  (Ergebnisse nicht signifikant)	<p>Innerhalb 12 Monaten nach Impfung: Risikoanstieg um das 1.5fache (0.6-3.9)</p> <p>Impfung zu irgendeinem Zeitpunkt: Risikoanstieg um das 1.4fache</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inzidenz bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern</li> <li>- Studie hat zu geringe Power um einen <b>signifikanten</b> Risikoanstieg zu beweisen</li> </ul>

							(0.8-2.4) Für DE: OR=2.2 (0.8-5.9) Für MS : OR= 1.2 (0.7-2.3)	
						Risiko für demyelinisierende Erkrankung des ZNS (DE) höher als für Multiple Sklerose		
2001	Ascherio (Ascherio 2001)	Kohorten basierte Fall-Kontroll-Studie	3b / B	192 Frauen mit Multipler Sklerose	534 gesunde Kontrollpersonen und 111 Frauen mit Mamma-Ca	Kein erhöhtes Multiple Sklerose Risiko nach 2 Jahren oder irgendeinem anderen Zeitraum nach Hepatitis B-Impfung	Innerhalb 2 Jahren nach Impfung: RR=0.7 (0.3-1.8) Impfung zu irgendeinem Zeitpunkt: RR=0.9 (0.5-1.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gutes Studiendesign</li> <li>- wenig „recall bias“</li> <li>- allerdings laut Sturkenboom schwere „selection bias“ (Sturkenboom 2001)</li> </ul>
2001	Confavreux (Confavreux 2001)	Fall-Crossover-Studie	3b / B	643 Patienten mit MS	Patienten fungieren als eigene Kontrollen	Kein erhöhtes Risiko für einen MS Schub innerhalb 2 Monaten nach Hepatitis B oder irgendeiner anderen Impfung (Hepatitis A und B, Tetanus, Influenza, Typhus, Gelbfieber)	Nach Hepatitis B-Impfung: RR=0.67 (0.20-2.17)  Nach irgendeiner Impfung: RR=0.71 (0.40-1.26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durch das Studiendesign der Fall-Crossover-Studie nur minimale „recall“ und „selection bias“</li> <li>- Patienten mit zu häufigen Schüben von Studie ausgeschlossen (Studienteilnehmer vor Indexschub mindestens 12 Monate schubfrei)</li> </ul>

Tabelle 28b: Studienergebnisse: Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose

### 8.2.3. Diskussion

Mit der Frage nach einem möglichen Kausalzusammenhang zwischen der Hepatitis B-Impfung und der Entwicklung einer Multiplen Sklerose beschäftigen sich zur Zeit v.a. die französischen Medien und Gesundheitsorganisationen. Nach einigen Fallbeschreibungen, die eine mögliche ursächliche Rolle der Hepatitis B-Impfung in der bislang ja noch unklaren Ätiologie der Multiplen Sklerose in Erwägung zogen, wurde in Frankreich am 1. Oktober 1998 entgegen den Empfehlungen der WHO das bislang an den Schulen durchgeführte Hepatitis B Impfprogramm gestoppt, die Hepatitis B-Impfung für Kinder und Erwachsene mit hohem Ansteckungsrisiko aber weiterhin empfohlen (Hall 1999; Halsey 1999; Jefferson 2001).

Berichte über Schadensersatzleistungen der Pharmafirmen an Patienten mit „möglicherweise“ durch die Hepatitis B-Impfung hervorgerufener Multipler Sklerose, stellen sicherlich für die Öffentlichkeit ein Schuldeingeständnis der Impfstoffhersteller dar, einen Hinweis darauf, dass die Hepatitis B-Impfung tatsächlich Multiple Sklerose verursachen kann (Durand de Bousingen 2001). Dies führt einerseits dazu, dass auch andere Patienten mit MS -verständlicherweise- von den Pharmafirmen Schadensersatz fordern (von Oktober 1998 bis Mai 2001 wurden in Frankreich bereits 170 Entschädigungsanträge gestellt), andererseits wird die Öffentlichkeit durch solche Meldungen enorm verunsichert. Wer möchte schon sein Kind, noch dazu wenn es nicht zu den Hochrisikopersonen gehört, freiwillig der anscheinend bestehenden Gefahr aussetzen, an Multipler Sklerose zu erkranken? Die Impfakzeptanz sinkt (Monteyne 2000).

Wie oben bereits angesprochen, war die Entscheidung der französischen Regierung, das Hepatitis B Impfprogramm zu stoppen, entgegen den WHO Empfehlungen getroffen worden (Hall 1999). Die WHO hat bereits im Mai 1997 betont, dass es keinen Grund zur Annahme gäbe, die Hepatitis B-Impfung würde, auf welche Weise auch immer, einen Beitrag zur Entstehung der Multiplen Sklerose leisten (WHO 1997). Hierzu drei Argumente der WHO:

1. Es gibt keine Beweis für einen Zusammenhang zwischen einer Hepatitis B Infektion und Multipler Sklerose oder irgendeiner anderen demyelinisierenden Erkrankung. Gerade bei den Inzidenzen dieser beiden Erkrankungen – Hepatitis B und Multiple Sklerose- fallen große geographische Unterschiede auf. So findet man in Skandinavien und Nordeuropa die höchsten Inzidenzen für MS und die niedrigsten für Hepatitis B. In Afrika (südlich der Sahara) und

Asien ist es genau umgekehrt. Wenn also die Hepatitis B Infektion offensichtlich ohne Einfluss auf die MS Inzidenzen ist, warum sollte dann der Hepatitis B Impfstoff MS verursachen?

2. Die bisher durchgeführten Studien haben keinen Anstieg der MS Inzidenz bei Personen, die gegen Hepatitis B geimpft wurden, gefunden.

Zu welchem Ergebnis sind die oben aufgeführten Fallbeschreibungen und Studien gekommen? In 4 großen Studien mit Evidenzgraden zwischen 2b / B und 3b / B und einer hypothetischen Überlegung werden keinerlei Anhaltspunkte für einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen der Hepatitis B-Impfung und Multipler Sklerose gefunden (Tosti 1999; Zipp 1999; Sadovnick 2000; Ascherio 2001; Confavreux 2001). (Genauere Ergebnisse finden sich bei der jeweiligen Studienbeschreibung)

Allerdings finden sich in der Literatur einige, ebenfalls in diesem Kapitel angesprochene Fallbeschreibungen, die einen solchen Kausalzusammenhang nicht ausschließen möchten oder sogar vermuten (Herroelen 1991; Nadler 1993; Kaplanski 1995; Gout 1997; Tourbah 1999). In diesen Fallbeschreibungen wird häufig auch die Überlegung angestellt, ob die Hepatitis B-Impfung möglicherweise hauptsächlich bei genetisch prädisponierten Personen, z.B. mit dem HLA Haplotyp B7 DR2, oder bei Patienten mit neurologischer Vorgeschichte Erkrankungen des ZNS hervorrufen oder den Ausbruch einer demyelinisierenden Erkrankung beschleunigen könne (Herroelen 1991; Kaplanski 1995; Gout 1997; Tourbah 1999). Die Frage für die ärztliche Praxis stellt sich nun dahingehend, ob Patienten mit Multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung oder Personen mit MS Fällen in der Familie eine Impfung grundsätzlich empfohlen werden soll. Eine Antwort auf diese schwierige und wichtige Frage zu finden ist nicht Bestandteil dieser Ausführungen, nur soviel: Confavreux et al. stellen kein erhöhtes Risiko für einen Schub bei Patienten mit Multipler Sklerose innerhalb 2 Monaten nach einer Impfung fest (Confavreux 2001) .

Diese oben genannten Fallbeschreibungen verlieren bei der Argumentation um Nutzen und Risiko der Hepatitis B-Impfung an Gewicht, da hier die Frage nach den möglichen Komplikationen bei völlig gesunden, genetisch nicht prädisponierten Personen im Vordergrund steht. In ihrer Aussagekraft sind Fallserien lediglich mit einem Evidenzgrad von 4 / C zu bewerten.

Gibt es also, im Gegensatz zu den 5 „Negativ-Studien“ auch Studien, deren Ergebnisse für einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Hepatitis B-Impfung und MS sprechen? Ein signifikanter Anstieg des MS Risikos nach Hepatitis B-Impfung konnte bislang in keiner Studie bewiesen werden. Allerdings finden sich in der Literatur 2 Studien, die, zwar ebenfalls unfähig einen eindeutigen Beweis zu erbringen, eine ursächliche Rolle der Hepatitis B-Impfung in der Ätiologie der Multiplen Sklerose auch nicht vollständig ausschließen möchten (Sturkenboom 2000; Touzé 2000). Beide Studien erreichen als Fall-Kontroll-Studien einen Evidenzgrad von 3b / B (Genauere Ergebnisse finden sich bei der jeweiligen Studienbeschreibung)

Zusammenfassend zum Punkt 2 der Argumentation der WHO lässt sich also sagen, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Studie für einen Kausalzusammenhang Hepatitis B-Impfung und MS spricht.

3. Weil in Frankreich die Diskussion um die Sicherheit des Hepatitis B Impfstoffes begonnen wurde, betrachtet die WHO dort die Situation von Hepatitis B-Impfungen und MS Fällen (WHO 1997) . Bei ca. 60 Millionen zwischen 1989 und 1996 verteilten Hepatitis B Impfstoffen liegt die Inzidenz der Multiplen Sklerose und demyelinisierenden Erkrankungen bei Geimpften bei ca. 0.6/100 000, eine Inzidenz, die niedriger liegt als sie für die gleiche Population erwartet wird (für MS allein: 1-3/100 000). Auch diese Daten deuten darauf hin, dass ein zeitlicher Zusammenhang zwischen den beiden Ereignissen (Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose) rein zufällig ist.

Soweit zu den Argumentationen der WHO.

In einigen Reviews zum Thema Hepatitis B-Impfung und MS wird die Hypothese der „molecular mimicry“ angesprochen, mit der versucht wird, mögliche Interaktionen zwischen dem Hepatitis B Impfstoff und Strukturen im ZNS zu erklären (WHO 1997; Marshall 1998; Monteyne 2000; Zipp 2001; Zucker 2001). Unter „molecular mimicry“ versteht man, dass aufgrund von strukturellen Ähnlichkeiten zwischen einem Fremdantigen und einem Autoantigen eine Immunantwort gegen körpereigene Bestandteile hervorgerufen wird (Zipp 2001). Im Fall der Hepatitis B-Impfung und MS müsste also ein Impfstoffbestandteil Strukturhomologien mit einem Myelinpeptid besitzen und eine durch Kreuzaktivierung hervorgerufene Immunantwort würde die

Myelinscheiden zerstören. Bei Hasen ist diese Theorie der „molecular mimicry“ mit dem Hepatitis B Virus untersucht worden (WHO 1997; Monteyne 2000). Myelinbestandteile des Hasen sind dem „Polymerase“ Protein des Hepatitis B Virus sehr ähnlich, und durch Injektion dieser Proteine können beim Hasen tatsächlich Entzündungsvorgänge im ZNS hervorgerufen werden. Diese Forschungsergebnisse können jedoch aus folgenden Gründen weder auf den Menschen noch auf den Hepatitis B Impfstoff übertragen werden: Zum einen unterscheidet sich das menschliche Myelin von dem des Hasen, zum anderen enthält der Hepatitis B Impfstoff, im Gegensatz zum Virus, kein „Polymerase“ Protein.

Die Hypothese der „molecular mimicry“ muss also verworfen werden, was wiederum gegen einen Kausalzusammenhang Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose spricht.

Wie auch bei anderen Erkrankungen mit unklarer Ätiologie ist es verständlich, wenn die Patienten mit Multipler Sklerose Ursachenforschung betreiben bzw. eine durch Medien angebotene Ursache, die Hepatitis B-Impfung, dankbar annehmen. Gefährlich wird die Situation auch im Sinne von Public Health nur dann, wenn die allgemeine Impfakzeptanz durch Verbreitung unbewiesener „Tatsachen“ sinkt (WHO 1997). Die mangelnde Impfbereitschaft wird dann noch dadurch verstärkt, dass der Öffentlichkeit der Nutzen der Hepatitis B-Impfung nicht so bewusst ist (Monteyne 2000). Die erst Jahre nach einer Hepatitis B Infektion drohenden Komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom, die durch eine Impfung praktisch zu 100% vermieden werden können, werden häufig nicht gesehen.

Daher ist es wichtig – so auch der Grundtenor der Studien und Reviews zu diesem Thema - , sich auch weiterhin nach den Impfeempfehlungen der STIKO zu richten, da den Studienergebnissen nach kein Grund zur Annahme besteht, der Hepatitis B Impfstoff sei nicht sicher und führe vielleicht zu Erkrankungen des ZNS wie der Multiplen Sklerose. Der Nutzen der Hepatitis B-Impfung überwiegt in jedem Fall bei weitem jedes vermutete Risiko einer demyelinisierenden Erkrankung.

Bleibt zu hoffen, dass auch in Frankreich die Hepatitis B-Impfung, wie auch von der WHO empfohlen, wieder in die allgemeinen Impfeempfehlungen mitaufgenommen wird und v.a., dass durch in den Medien veröffentlichte Fallberichte über vermeintlich durch die Hepatitis B-Impfung hervorgerufene Multiple Sklerose die Impfakzeptanz in Deutschland und anderen Ländern keinen Schaden nimmt.

## **9. Mumps / Masern / Röteln-Impfung**

### **9.1. Mumps**

#### **9.1.1. Ätiologie**

Das Mumpsvirus ist ein Paramyxovirus aus der Familie der Paramyxoviridae und wird durch Tröpfcheninfektion oder durch direkten Kontakt übertragen; das Virus findet sich bei dem Infizierten neben dem Speichel auch im Urin (Maldonado 2000b).

#### **9.1.2. Epidemiologie**

Die Mumpserkrankung tritt endemisch das ganze Jahr über auf, allerdings gehäuft in den Frühjahrs- und Wintermonaten (Robert Koch-Institut 2001d). Auch in Deutschland finden sich bei den jetzigen Durchimpfungsraten immer wieder im Abstand von einigen Jahren Mumpserkrankungswellen, wobei im Vergleich zu der Zeit vor Einführung der Mumpsimpfung jetzt auch mehr Erwachsene an der sog. Parotitis epidemica erkranken.

In den neuen Bundesländern wurden im Jahr 2001 lediglich 164 Mumpserkrankungen gemeldet (1.17 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner), im ersten Halbjahr 2002 waren es sogar nur 48 Erkrankungsfälle (0.31/100 000) (Robert Koch-Institut 2002d). Für die alten Bundesländer liegen keine genauen epidemiologischen Daten vor, die Morbidität scheint wegen unterschiedlicher Impfraten allerdings höher zu sein als in den neuen Bundesländern (Robert Koch-Institut 2003a). Auch in anderen Ländern ist Mumps noch nicht eliminiert. So trat z.B. in der Schweiz zwischen März 1999 und Juni 2001 eine Mumpserkrankungswelle mit insgesamt 55 000 Erkrankungen auf, die höchste Inzidenz wurde im Jahr 2000 mit 390 Mumpserkrankungen pro 100 000 Einwohner verzeichnet.

#### **9.1.3. Klinik**

Die Inkubationszeit beträgt 14-24 Tage (meistens 17-18 Tage). 30-40% der Infektionen verlaufen subklinisch (Maldonado 2000b) .

Prodromalerscheinungen wie Fieber, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen findet man nur sehr selten. Der Krankheitsbeginn ist gekennzeichnet durch ein schmerzhaftes, in seiner Ausdehnung für die Mumpserkrankung charakteristisches Anschwellen einer oder beider Ohrspeicheldrüsen, meistens von leichtem Fieber

begleitet. Nach 1-3 Tagen hat die Schwellung ihr Maximum erreicht und bildet sich innerhalb von 3-7 Tagen langsam wieder zurück. Gleichzeitig, in 10-15% der Fälle auch isoliert, können die submandibulären Drüsen anschwellen. In seltenen Fällen sind auch die sublingualen Drüsen mitbetroffen.

Die Mumpserkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Im Krankheitsverlauf können folgende Komplikationen auftreten:

<b>Komplikationen bei Mumpserkrankung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Meningoenzephalomyelitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- häufigste Komplikation im Kindesalter</li> <li>- subklinisch bei 65%</li> <li>- klinisch bei 10% (Inzidenz 250/100000 Erkrankungsfälle)</li> <li>- häufig mit Defektheilung (z.B. Hörschäden (ca.10% der Fälle), Innenohrtaubheit (ca. 1/20000 Fälle))</li> <li>- Mortalität: 2%</li> </ul>
Meningitis serosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10-20% der Erkrankten</li> </ul>
Orchitis und Epididymitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei 14-35% der erkrankten Jugendlichen (nach der Pubertät) und der erkrankten Erwachsenen</li> <li>- in 30% der Fälle beide Hoden betroffen; Sterilität jedoch selten</li> </ul>
Oophoritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei 7% der erkrankten Mädchen nach der Pubertät</li> </ul>
Pankreatitis	
Myokarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in milder Form relativ häufig</li> </ul>
Arthritis	
Komplikationen am Auge wie Dakryoadenitis oder Optikusneuritis	

Tabelle 29: Komplikationen der Mumpserkrankung (Maldonado 2000b; Quast 1997)

Eine Mumps-Infektion im ersten Trimenon der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Abortrisiko einher.

#### **9.1.4. Therapie**

Die Behandlung der Mumpserkrankung beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen (Belohradsky 2000). Bei Enzephalitis und Orchitis werden Kortikosteroide eingesetzt.

#### **9.1.5. Immunisierung:**

Die STIKO empfiehlt die 1. Impfung gegen Mumps (kombiniert als MMR-Impfung) zwischen dem vollendeten 11. und 14. Lebensmonat (Robert Koch-Institut 2004a) . Die zweite Impfung sollte so früh wie möglich, jedoch frühestens 4 Wochen nach der 1. Impfung durchgeführt werden. Geimpft wird beim gesunden Kind mit attenuierten, vermehrungsfähigen Viren, wobei in Deutschland derzeitig der Stamm Jeryl Lynn verwendet wird (Quast 1997). Die Immunität bleibt über einen langen Zeitraum bestehen und gewährt so einen zuverlässigen, bis zu 30 Jahre andauernden Schutz (Gerike 1999). Eine passive Prophylaxe wird nicht durchgeführt.

#### **9.1.6. Impfraten**

Die Impfraten für die 1. Mumps-Impfung sind mit denen der Masern-Impfung vergleichbar und liegen laut einer Untersuchung des Robert Koch-Institutes in den Jahren 1998-2001 bei 629 969 Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung bei 90.0% (Robert Koch-Institut 2002c).

#### **9.1.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Mumps-Impfung**

##### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Allgemeinreaktionen wie z.B. Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden	gelegentlich
Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung)	selten

und Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung der angrenzenden Lymphknoten)	
Mumpsähnliche Erkrankung	selten
Vorübergehende schmerzhafte Hodenschwellung	Einzelfälle

Tabelle 30: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Mumps-Impfung (Chiron Behring Vaccines 1998; Robert Koch-Institut 2004b)

Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Mumps-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Fieberkrampf im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion	selten
Allergische und anaphylaktische Reaktionen	Einzelfälle

Tabelle 31: Komplikationen der Mumps-Impfung (Chiron Behring Vaccines 1998; Robert Koch-Institut 2004b)

Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Mumps-Impfung und Hypothesen:

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Neurologische Komplikationen (z.B. Krampfanfälle flüchtige Gangunsicherheit, Meningoenzephalitis, Myelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom)	Einzelfälle
Pankreatitis	Einzelfälle
Thrombozytopenie, Purpura, Erythema exsudativum multiforme	Einzelfälle

Taubheit	
Sterilität	
Diabetes mellitus Typ 1	postuliert

Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Mumps-Impfung und Hypothesen (Chiron Behring Vaccines 1998; MMWR 1996; Robert Koch-Institut 2004b)

## **9.2. Masern**

### **9.2.1. Ätiologie**

Das Masernvirus ist ein Morbillivirus aus der Familie der Paramyxoviren und wird durch Tröpfcheninfektion oder direkten Kontakt übertragen (Redd 1999; Maldonado 2000a). Die Kontagiosität ist sehr hoch, wobei die höchste Ansteckungsgefahr während des Prodromalstadiums besteht.

### **9.2.2. Epidemiologie**

Im Jahr 2001 wurden in Deutschland insgesamt 6000 Masernerkrankungen gemeldet, wobei starke regionale Unterschiede auffallen (Robert Koch-Institut 2002d). Die höchste Maserninzidenz war in Bayern zu finden mit 18 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner, gefolgt von Niedersachsen (10/100 000), Nordrhein-Westfalen (8.9/100 000) und Schleswig-Holstein (8.3/100 000). In den östlichen Bundesländern hingegen werden nur Inzidenzen von unter 1-2 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner erreicht, hier scheint die angestrebte Masernelimination nahe zu sein.

Immer wieder werden sogenannte „Masernausbrüche“ beobachtet, so z.B. in Coburg im Winter 2001/2002 oder im Landkreis Emden Anfang 2002 (Robert Koch-Institut 2002d).

Aber auch in anderen Ländern gehören Masern noch nicht der Vergangenheit an.

So kam es in Irland im Jahr 2000 zum größten Masernausbruch seit 1993 mit zwei Todesfällen. Als Ursache ist auch hier der schlechte Durchimpfungsgrad mit nur 68 bis 86% zu nennen (Payne 2000). In Süditalien kam es in den Monaten Januar bis Mai 2003 zu einer Masernepidemie mit insgesamt 1217 Erkrankungsfällen (Robert Koch-Institut 2003c). Auch in der Schweiz ist seit Februar 2003 eine starke Zunahme der Masernerkrankungen zu verzeichnen (Robert Koch-Institut 2003a). In Finnland hingegen ist die Elimination der Masern – wie auch von Mumps und Röteln- bereits gelungen, hier ist seit 1996 kein autochthoner Masernfall mehr aufgetreten (Robert Koch-Institut 2003b).

### **9.2.3. Klinik**

Auf eine 10-12tägige Inkubationszeit folgt das Prodromalstadium (2-4 Tage), das durch folgende Symptome gekennzeichnet ist: hohes Fieber, schlechter Allgemeinzustand, Konjunktivitis mit Photophobie, Schnupfen, Tracheobronchitis und

Husten (Cherry 2004; Redd 1999). Am Ende des Prodromalstadiums treten die für die Masernerkrankung pathognomonischen Koplikschen Flecken auf.

Danach beginnt das exanthematöse Stadium, wobei das makulopapulöse Exanthem, immer mehr konfluierend, am Kopf beginnt und sich über den Stamm zu den Extremitäten hin ausbreitet.

Masern sind eine ernstzunehmende schwere Erkrankung, bei der es nicht selten zu folgenden Komplikationen kommt:

<b>Komplikationen bei Masern-Infektion</b>	<b>Häufigkeit</b>
Otitis media	7-9%
Pneumonie	1-6%
Diarrhoe	6%
Enzephalitis Davon: - letal - bleibende Hirnschäden	1/500-2000 Fälle - bis zu 30% der Fälle - 20-40% der Fälle
SSPE	1-5/1 Mio. Erkrankungen
Tod	1-3/1000 Erkrankungen

Tabelle 33: Komplikationen bei Masern-Infektion

(Redd 1999; Quast 1997; Maldonado 2000a; Cherry 2004; Forster 2004)

Hinzu kommen noch mögliche seltenere Komplikationen wie Thrombozytopenie, Laryngotracheobronchitis, Stomatitis, Hepatitis, Appendizitis, Ileocolitis, Perikarditis, Myokarditis, Glomerulonephritis, Hypokalziämie, Stevens-Johnson-Syndrom, korneale Ulzerationen, Gangrän der Extremitäten und Entzündung der mesenterialen Lymphknoten (Cherry 2004; Redd 1999).

Fast alle Todesfälle durch Masern-Infektionen ereignen sich in den Entwicklungsländern, in denen die Masernerkrankung zu den zehn häufigsten Infektionskrankheiten gehört. Die hohe Morbidität und Mortalität (ca. 10%) der Erkrankung wird vor allem bedingt durch den schlechten Ernährungszustand der Kinder. Die Masernerkrankung zeigt entweder einen fulminanten Verlauf oder sie verläuft langsamer mit offensichtlichen Komplikationen, zu denen auch die kornealen Ulzerationen zählen, die nicht selten zur Erblindung führen (Cherry 2004).

#### **9.2.4. Therapie**

Die Therapie der akuten Masern-Infektion beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen (Forster 2004). Bakterielle Komplikationen werden antibiotisch behandelt.

#### **9.2.5. Immunisierung**

Die STIKO empfiehlt die 1. Impfung gegen Masern (kombiniert als MMR-Impfung) zwischen dem vollendeten 11. und 14. Lebensmonat (Robert Koch-Institut 2004a). Die zweite Impfung sollte so früh wie möglich, jedoch frühestens 4 Wochen nach der 1. Impfung durchgeführt werden, um Immunitätslücken bereits frühzeitig zu schließen.

Geimpft wird beim gesunden Kind mit attenuierten, vermehrungsfähigen Viren. Es kommt zur Ausbildung sowohl einer zellulären als auch humoralen Immunität und zur Interferonproduktion (Redd 1999). Die Immunität bleibt über viele Jahre bestehen, bei den meisten geimpften Personen wahrscheinlich sogar lebenslang .

Eine passive Prophylaxe innerhalb 6 Tagen nach Masernexposition ist ebenfalls möglich.

#### **9.2.6. Impfraten**

Die angestrebte Masernelimination ist nur dann realisierbar, wenn eine Durchimpfungsrate >95% erreicht wird. Allerdings ist Deutschland davon noch weit entfernt. So liegt der Durchimpfungsgrad für die Erstimpfung bei nur ≈80%, für die 2. Impfung bei lediglich ≈15%, so dass in Deutschland jährlich mit 30 000- 80 000 Masernkrankheitsfällen zu rechnen ist (Knoop 1999). Dass diese nicht immer komplikationslos verlaufen, zeigt das Auftreten einer schweren Enzephalitis bei einem 13jährigen Mädchen nach einer durchgemachten Maserninfektion (Ärzte Zeitung Online 1999). Allerdings ist bei den Masern-Impfraten eine steigende Tendenz zu beobachten (Robert Koch-Institut 2002c): So liegen die Impfraten für die 1. Masernimpfung bei über 600 000 Kinder zum Zeitpunkt der Einschulung in den Jahren 1998-2001 bei 90.3%.

### 9.2.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Masern-Impfung

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Fieber	5-15% der Impfungen
Impfmasern	3-5% der Impfungen
Lokalreaktionen wie Rötung und Schwellung am Injektionsort, Schwellung der angrenzenden Lymphknoten	Selten ( $<1/1000$ und $\geq 1/10000$ )
Grippeähnliche Symptome (Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Abgeschlagenheit, Kreislaufreaktionen, Kopfschmerzen, Schnupfen, gastrointestinale Symptome)	Gelegentlich ( $<1/100$ und $\geq 1/1000$ )

Tabelle 34: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Masern-Impfung  
(Redd 1999; Quast 1997 ; Aventis Pasteur MSD 2003a)

#### Impfkomplikationen :

<b>Komplikationen der Masern-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Fieberkrämpfe	Selten ( $<1/1000$ und $\geq 1/10000$ )
Allergische und anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten ( $<1/10\ 000$ ) bzw. Einzelfälle

Tabelle 35: Komplikationen der Masernimpfung (Aventis Pasteur MSD 2003a; Robert Koch-Institut 2004b)

#### Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Masern-Impfung und Hypothesen:

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des zentralen und Peripheren Nervensystems (z.B.	Einzelfälle

Krampfanfälle, Meningoenzephalitis, Myelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom, flüchtige Gangunsicherheit, SSPE)	
Thrombozytopenie, Purpura	Sehr selten (<1/10 000)
Erythema exsudativum multiforme	Sehr selten (<1/10 000)
Diabetes mellitus Typ 1	postuliert
Morbus Crohn	postuliert
Autismus	postuliert

Tabelle 36: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Masern-Impfung und Hypothesen (MMWR 1996; Aventis Pasteur MSD 2003a; Robert Koch-Institut 2004b)

## **9.3. Röteln**

### **9.3.1. Ätiologie**

Das Rötelnvirus ist ein Rubivirus aus der Familie der Togaviridae und wird durch Tröpfcheninfektion, direkten Kontakt oder transplazentar übertragen (Gershon 2005; Maldonado 2000c). Infektiosität besteht bereits 10 Tage vor Auftreten des Exanthems und dauert bis ca.10 Tage danach an.

### **9.3.2. Epidemiologie**

Seit Einführung der Röteln-Impfung 1974 in den alten und 1990 in den neuen Bundesländern ist die Zahl der an Röteln Erkrankten deutlich gesunken (Robert Koch-Institut 2001c). So wurden im Jahr 2000 in den neuen Bundesländern insgesamt nur 352 Rötelerkrankungen gemeldet (2.5 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner), im Jahr 2001 war mit lediglich 254 Erkrankungsfällen ein weiterer Rückgang der Infektion zu verzeichnen (Robert Koch-Institut 2002b; Robert Koch-Institut 2002d). Dieser Trend setzte sich auch im ersten Halbjahr 2002 fort, die Zahl der gemeldeten Röteln-Infektionen war mit 36 Erkrankungsfällen (0.25/100 000) weiter rückläufig. In den alten Bundesländern, von denen keine genauen Angaben zur Inzidenz der Rötelerkrankungen vorliegen, scheint die Häufigkeit der Rötelerkrankungen der in den neuen Bundesländern zu entsprechen.

Während Finnland, Schweden und auch die USA der Elimination der konnatalen Röteln nahe sind, werden in Deutschland immer wieder Fälle des konnatalen Rötelsyndroms gemeldet (Robert Koch-Institut 2001c). So liegt die Zahl der seit 1993 gemeldeten Rötelnembryopathien zwischen einem Fall im Jahr 1993 und 7 Fällen im Jahr 2000, wobei wahrscheinlich wegen erheblicher Untererfassung die Zahl der Rötelnembryopathien um den Faktor 10 höher liegt (Robert Koch-Institut 2001c; Robert Koch-Institut 2002b).

### **9.3.3. Klinik**

Auf eine 14-21tägige Inkubationszeit folgt ein kurzes, häufig auch unbemerkt verlaufendes Prodromalstadium mit nur leichten katarrhalischen Symptomen (Gershon 2005; Maldonado 2000c). Charakteristisch für die Röteln-Infektion ist eine Lymphadenopathie der postaurikulären, postzervikalen und subokzipitalen Lymphknoten, die mindestens 24 Stunden vor dem Exanthem auftritt und über einige

Wochen bestehen bleiben kann. Das makulopapulöse Exanthem beginnt im Gesicht und breitet sich dann über den Körper aus. Nach 3-5 Tagen bildet sich der Ausschlag gewöhnlich wieder zurück. Ein Enanthem (sogenannte Forchheimer spots) kann ebenfalls auftreten.

Zwei Drittel aller Infektionen verlaufen subklinisch, aber auch bei einem subklinischen Verlauf ist der Patient infektiös.

Die Röteln-Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität, Reinfektionen werden jedoch in seltenen Fällen beobachtet.

Gerade im Kindesalter verläuft eine Röteln-Infektion sehr milde, die Prognose ist ausgezeichnet. Komplikationen im Krankheitsverlauf sind eher ungewöhnlich.

<b>Komplikationen der Röteln-Infektion</b>	<b>Häufigkeit und Anmerkung</b>
Arthritis/Arthralgien	Gelenkbeteiligung hauptsächlich der Fingergelenke bei ca. 1/3 der erkrankten erwachsenen Frauen; bei Männern und Kindern seltener
Enzephalitis	- 1/5000-1/6000 Rötelnfälle - Mortalität ≈20% der Enzephalitisfälle
Thrombozytopenische Purpura	1/3000 Rötelnfälle
Chronische Panenzephalitis	Sehr selten

Tabelle 37: Komplikationen der Röteln-Infektion (Gershon 2005; Maldonado 2000c)

Die schwerste Komplikation ist die Rötelnembryopathie (Maldonado 2000c; Gershon 2005). V.a. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft hat eine Röteln-Infektion der Mutter durch transplazentare Übertragung des Rötelnvirus gravierende Folgen auf die Entwicklung aller Organsysteme des Kindes. Als Hauptsymptome des kongenitalen Röteln syndroms sind zu nennen: Taubheit, Katarakt oder Glaukom, angeborener Herzfehler sowie geistige Retardierung.

#### **9.3.4. Therapie**

Die Therapie der Röteln-Infektion beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen (Seige 1995).

### **9.3.5. Immunisierung**

Die STIKO empfiehlt die 1. Impfung gegen Röteln (kombiniert als MMR-Impfung) zwischen dem vollendeten 11. und 14. Lebensmonat (Robert Koch-Institut 2004a). Die zweite Impfung sollte so früh wie möglich, jedoch frühestens 4 Wochen nach der 1. Impfung durchgeführt werden, um Immunitätslücken bereits frühzeitig zu schließen.

Die Durchführung der 2. MMR-Impfung gilt als besonders wichtig, weil durch sie bei Mädchen der Schutz vor einer Rötelnembryopathie weitgehend gewährleistet ist.

Geimpft wird beim gesunden Kind mit attenuierten, vermehrungsfähigen Viren. Es kommt zur Induktion einer humoralen und zellulären Immunität (Plotkin 1999a).

Eine passive Prophylaxe innerhalb 7 Tagen nach Rötelnexposition kann bei einer Schwangeren ohne (ausreichenden) Immunschutz versucht werden, eine Rötelnembryopathie kann dadurch allerdings nicht sicher verhindert werden (Quast 1997). Trotz verfügbarer Impfprophylaxe sind in Deutschland ca. 5-10% aller Frauen im gebärfähigem Alter ohne Rötelnenschutz, so dass jährlich ca. 50 Fälle einer Rötelnembryopathie auftreten.

### **9.3.6. Impfraten**

Bei Impfraten über 90% der Kleinkinder könnten die konnatalen Röteln ausgerottet werden. Davon ist man in Deutschland, im Vergleich zu anderen Ländern wie Finnland, Schweden oder die USA, jedoch noch weit entfernt (Robert Koch-Institut 2001c). Die Durchimpfungsraten für Röteln lagen in Deutschland 1997/1998 lediglich bei 75%, wie eine Untersuchung des RKI in 11 Bundesländern bei ca. 610 000 Kinder zum Zeitpunkt der Einschulung herausfand (Robert Koch-Institut 1999). In den Jahren 1998-2001 lagen die Impfraten bei der Schuleingangsuntersuchung bezogen auf insgesamt 629 969 Kinder mit Impfausweis bei 84.1%, wobei in den neuen Bundesländern mit 93.1% mehr Kinder die 1. Rötelnimpfung erhalten hatten als in den alten Bundesländern (83.0%) (Robert Koch-Institut 2002c).

Die WHO hat es sich zum Ziel gesetzt, bis zum Jahre 2010 das kongenitale Röteln Syndrom in Europa auszurotten (Robert-Koch-Institut 2001c).

### 9.3.7. Unerwünschte Ereignisse nach der Röteln-Impfung

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen:

<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Grippeähnliche Allgemeinsymptome wie z.B. Fieber, Abgeschlagenheit, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen	Häufig (<1/10 und $\geq$ 1/100)
Schwellung der retroaurikulären Lymphknoten	Häufig (<1/10 und $\geq$ 1/100)
Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle	Gelegentlich (<1/100 und $\geq$ 1/1000)
Symptome einer „Impfkrankheit“: leichtes Fieber und rötelähnliches Exanthem	gelegentlich

Tabelle 38: Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Röteln-Impfung  
(Aventis Pasteur MSD 2003b; Robert-Koch-Institut 2004b)

#### Impfkomplikationen:

<b>Komplikationen der Röteln-Impfung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Arrthralgie, Arthritis, Myalgie	Bei Kindern selten (<1/1000 und $\geq$ 1/10000), bei Erwachsenen sehr häufig ( $\geq$ 1/10)
Chronische Arthritis	Sehr selten (<1/10000)
Fieberkrämpfe	Sehr selten (<1/10000)
Allergische Reaktionen (z.B. Urtikaria, Dyspnoe), anaphylaktische Reaktionen	Sehr selten (<1/10000)

Tabelle 39: Komplikationen der Röteln-Impfung  
(Aventis Pasteur MSD 2003b; Robert Koch-Institut 2004b)

*Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Röteln-Impfung und Hypothesen:*

<b>Krankheitserscheinung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (z.B. Krampfanfälle, Meningoenzephalitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis)	Sehr selten (<1/10000)
Erythema exsudativum multiforme	Sehr selten (<1/10000)
Thrombozytopenie	1/30000-1/50000 Impfungen
„Chronic fatigue syndrome“	

Tabelle 40: Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Röteln-Impfung und Hypothesen

(Aventis Pasteur MSD 2003b; Robert Koch-Institut 2004b; Quast 1997)

## 9.4. MMR –Impfung und aseptische Meningitis

Das Risiko, bei einer Mumps-Infektion an einer Meningitis serosa zu erkranken liegt bei 10-20% (Quast 1997). Kann auch die MMR-Impfung eine aseptische Meningitis verursachen?

Auch wenn der Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und aseptischer Meningitis untersucht wird, so wird jedoch praktisch ausschließlich die Mumpskomponente mit diesem schweren unerwünschten Ereignis in Verbindung gebracht. Außerdem ist in diesem Kapitel, wie bei genauer Betrachtung ersichtlich wird, eine Differenzierung der einzelnen Mumpsimpfstämme vorgenommen worden, da das Risiko einer aseptischen Meningitis nach Mumps-Impfung ganz wesentlich vom verwendeten Mumpsimpfstamm – Stamm Urabe oder Jeryl Lynn – abhängt .

### 9.4.1. Studienergebnisse

#### 1991: T Fujinaga et al.

Nachdem in Japan kurz nach der Einführung eines neuen MMR-Impfstoffes, der den Urabe AM-9 Stamm enthält, bei 4 Patienten eine aseptische Meningitis diagnostiziert wurde, wurden daraufhin von April 1989 bis November 1989 die Daten aller Kinder gesammelt, die innerhalb von 2 Monaten nach der MMR-Impfung Symptome einer aseptischen Meningitis zeigten (Fujinaga 1991).

Bei 35 Kindern (24 Jungen, 11 Mädchen) wurde 14 –28 Tage ( mittlere Dauer bis zum Auftreten erster Symptome: 20 Tage) nach der MMR-Impfung die Diagnose einer aseptischen Meningitis gestellt, wobei von den 30 Kindern, bei denen eine Virusisolierung aus dem Liquor versucht wurde, das Virus bei 13 Kindern (10 Jungen, 3 Mädchen) tatsächlich auch nachgewiesen werden konnte (=viruspositiv).

Neben der Tatsache, dass mehr Jungen als Mädchen nach der Impfung eine aseptische Meningitis bekamen, war außerdem die unterschiedliche Häufigkeit der impfassozierten Meningitis in den verschiedenen Monaten auffällig. So war die Meningitis Häufigkeit in den Monaten September und Oktober am höchsten und lag bei 7.1/1000 Impfungen (0.71%); die Häufigkeit der viruspositiven Fälle lag bei 3/1000 Impfungen (0.3%). Im gesamten Beobachtungszeitraum von April 1989 bis November 1989 betrug die Inzidenz der Meningitisfälle, die im zeitlichen

Zusammenhang zur Impfung standen 3/1000 (0.3%), viruspositiv waren 1.1/1000 (0.11%).

**1991: A Sugiura et al.**

Diese ebenfalls japanischen Fallbericht-Studie wurde fast zeitgleich mit der vorherigen Studie durchgeführt und beschäftigt sich mit neurologischen Komplikationen wie z.B. aseptischer Meningitis, die in einem Zeitraum bis zu 2 Monaten nach MMR-Impfung (Urabe Am9) auftraten (Sugiura 1991). Wurde die aseptische Meningitis 10-35 Tage nach der Impfung diagnostiziert, so wurde sie als impfassoziiert angesehen.

Insgesamt wurden von April bis Oktober 1989 630157 Kinder mit dem trivalenten MMR-Impfstoff geimpft. Mindestens 311 Kinder (mehr Jungen als Mädchen) zeigten daraufhin Anzeichen einer aseptischen Meningitis (Häufigkeit ca. 1/2026 Impfungen). Aus 96 der 222 durchgeführten Liquoruntersuchungen konnte das Impfmumpsvirus (Urabe Am9) isoliert werden, die Häufigkeit der durch die Laboruntersuchung bestätigten aseptischen Meningitisfälle lag damit bei 1/6564 Impfungen.

Außerdem wurde die Meningitis Inzidenz bei 251750 Kindern bestimmt, die zwischen April 1989 und März 1990 mit einem monovalenten Mumpsimpfstoff (Urabe Am9) geimpft wurden. Insgesamt wurden 29 Fälle einer impfassoziierten aseptischen Meningitis diagnostiziert und auch durch Virusisolation bestätigt, was einer Häufigkeit von 1/8681 Impfungen entspricht.

Die Meningitis Häufigkeit nach Impfung mit dem monovalenten Impfstoff (1/8681 Impfungen) ist damit geringfügig niedriger als nach Impfung mit dem trivalenten MMR-Impfstoff (1/6564 Impfungen), wobei darauf hingewiesen wird, dass diese Ergebnisse u.a. wegen Unterschieden bezüglich erfassbarer Daten und auch wegen des unterschiedlichen Alters der Impflinge bei den beiden verschiedenen Impfungen (monovalent oder trivalent) nicht direkt miteinander verglichen werden können; daher wird nicht davon ausgegangen, dass das Risiko einer aseptischen Meningitis nach MMR-Impfung höher liegt als nach Impfung mit einem monovalenten Mumpsimpfstoff (Urabe Am9).

**1993: N Begg; British Pediatric Surveillance Unit (BPSU)**

15 Fälle einer mit der Mumps-Impfung assoziierten Meningitis wurden der BPSU zwischen Februar 1990 und Januar 1992 gemeldet (Begg 1993). Das geschätzte

Risiko einer impfassozierten Meningitis in der Altersgruppe 12-24 Monate wurde mit 1.5/100 000 Impfungen angegeben. Genauere Daten oder Angaben zum verwendeten Impfstoff liegen nicht vor.

**1993: E Miller et al.**

Diese Studie aus Großbritannien gliedert sich in drei Teile: einer „laboratory study“, einer „hospital study“ und einem „national report“ (Miller 1993).

Eine Meningitis wird als impfassoziert angesehen, wenn sie 15-35 Tage nach der Impfung auftritt.

- *Laboratory study:* Bei 432 Kindern mit Verdacht auf aseptische Meningitis wurden insgesamt 440 Liquoruntersuchungen durchgeführt. Der Verdacht bestätigte sich bei 32 Kindern, von denen 13 (=48%) 15-35 Tage vor der Lumbalpunktion gegen Mumps (Impfstoff mit dem Urabe Stamm) geimpft wurden. Die Häufigkeit einer impfassozierten abakteriellen Meningitis lag bei 1/11000 Impfdosen, in einem Labor in Nottingham wurde die Häufigkeit sogar wesentlich höher, nämlich mit 1/4000 Impfdosen angegeben.
- *Hospital study:* In diesem zweiten Teil der Studie von Miller et al. wird von 10 Kindern im Alter zwischen 12 und 24 Monaten mit viraler Meningitis berichtet. Davon waren 5 Kinder 15-35 Tage zuvor mit einem Mumpsimpfstoff mit dem Urabe Stamm geimpft worden. Die Häufigkeit einer Meningitis nach Impfung liegt den Ergebnissen dieser Studie nach bei 1/21000 Impfdosen.
- *National report:* Zwischen Januar 1980 und September 1992 wurden dem Gesundheitsdienst 18 Kinder im Alter zwischen 12 und 24 Monaten mit viraler Meningitis gemeldet, von denen 16 Kinder 15-35 Tage vor Diagnosestellung die MMR-Impfung (Urabe Stamm als Mumpskomponente) erhielten. Die Häufigkeit einer impfassozierten viralen Meningitis war dabei, verglichen mit den Ergebnissen der anderen beiden Studienteilen am niedrigsten und lag bei 1/143000 Impfdosen, was allerdings wahrscheinlich durch Lücken im Meldesystem zu erklären ist.

In dieser Studie wird von keinem Meningitisfall nach MMR-Impfung, die als Mumpskomponente den Jeryl Lynn Stamm enthält, berichtet. Trotzdem ist das Risiko einer impfassozierten Meningitis nach Impfung mit dem Urabe Stamm nicht signifikant höher, weil in der Studie wesentlich öfter der Urabe als der Jeryl Lynn

Stamm verwendet wurde. So wurden z.B. In der „laboratory study“ ca. 80% mit dem Urabe Stamm geimpft.

**1995: I Rebiere et al.**

In dieser französischen Fallbericht-Studie wurden die Daten von Kindern im Alter von bis zu 2 Jahren, die 11-30 Tage nach der Impfung mit dem Urabe AM 9 Stamm eine aseptische Meningitis entwickelten, ausgewertet (Rebiere 1995). Gesammelt wurden diese Daten zwischen dem 01.01.1991 und dem 31.12.1993 von zwei voneinander unabhängigen Meldestellen. Auf insgesamt 3 290 470 verteilten Impfdosen, die den Urabe Stamm AM 9 enthielten, folgten 26 Meldungen einer aseptischen Meningitis. Die geschätzte wirkliche Anzahl der Meningitisfälle wird mit 116 (95%KI: 49-183) angegeben, das geschätzte Risiko einer impfassozierten Meningitis liegt damit bei 1/28400 Impfungen (95%KI: 1/18000-1/67200).

**1995: K Ueda et al.**

In dieser japanischen Fallbericht-Studie wurden von Oktober 1990 bis April 1993 insgesamt 11800 Kinder gegen MMR geimpft, wobei verschiedene Mumpsimpfstämme verwendet wurden (Urabe Am9, Torii, Hoshino) (Ueda 1995). Auch die Masern- und Rötelnimpfstämme waren in den verschiedenen Impfstoffen unterschiedlich.

In einem Follow up über 35 Tage bei 10148 Kindern wurde die Häufigkeit einer aseptischen Meningitis nach MMR-Impfung bestimmt.

Die Häufigkeit einer aseptischen Meningitis lag bei 0/566 Impfungen (Urabe Am9), 1/536 Impfungen(Hoshino), 1/905 Impfungen (Urabe Am9) bzw. 1/938 Impfungen (Torii).

**1997: S Black et al.**

Black et al. beschäftigen sich in ihrer Studie im Rahmen des „Vaccine Safety Datalink“ (VSD) Projektes (Beschreibung siehe Kapitel 9.5.1. : 1997: RT Chen et al. (Chen 1997)) mit der Frage, ob das Risiko, eine aseptische Meningitis zu bekommen, nach einer MMR-Impfung, die den Jeryl Lynn Stamm enthält, erhöht ist (Black 1997). Nachdem die Auswertung von Daten aus den ersten beiden Jahren des VSD Projektes auf ein erhöhtes Meningitisrisiko 8-14 Tage nach der MMR-Impfung hindeuteten (RR=3.61; 95%KI: 1.0-13.1), auch wenn die Anzahl der

Meningitisfälle sehr gering war, wurde in einer weiteren retrospektiven Fall-Kontroll-Studie über 10 Jahre (1984-1993) das Meningitisrisiko noch einmal untersucht.

In dieser Studie, in der 59 Kinder im Alter zwischen 12 und 23 Monaten mit aseptischer Meningitis 118 Kontrollen gegenübergestellt wurden, konnte das Ergebnis der früheren Studie nicht bestätigt werden. So fand sich weder 8-14 Tage noch 14-30 Tage nach der MMR- oder einer anderen Impfung, die als Mumpskomponente den Jeryl Lynn Stamm enthalten, ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis (OR für alle Analysen  $\leq 1.0$ ).

Es wird zwar darauf hingewiesen, dass in dieser Studie nur Krankheitsfälle erfasst wurden, die wegen aseptischer Meningitis ins Krankenhaus eingewiesen wurden und somit mildere Krankheitsverläufe übersehen hätten werden können, jedoch bleibt die Studie trotzdem repräsentativ, da bereits bei Verdacht auf Meningitis ein Krankenhaus aufgesucht wird.

Übertragen auf die Gesamtkohorte von ca. 300 000 Kindern, die die MMR-Impfung erhielten, wurde kein erhöhtes Risiko, nach dieser Impfung eine aseptische Meningitis zu bekommen, gefunden.

#### **1997: R L Davis et al.**

Die prospektive Kohortenstudie mit Daten aus dem VSD Projekt versucht herauszufinden, inwiefern das Alter des Kindes zum Zeitpunkt der 2.MMR-Impfung hinsichtlich der Entwicklung von unerwünschten Ereignissen (z.B. Fieber, Krampfanfälle, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie, aseptische Meningitis, Gelenkbeschwerden, Exantheme...) eine Rolle spielt (Davis 1997).

Die untersuchten zwei Kohorten bestehen aus 8514 Kindern, die die 2. MMR-Impfung mit 4-6 Jahren erhielten, und 18036 Kindern, die zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr zum 2. Mal immunisiert wurden.

In keiner der beiden Kohorten trat eine aseptische Meningitis als unerwünschtes Ereignis nach MMR-Impfung auf. Ob im verwendeten Impfstoff der Urabe, Jeryl Lynn oder ein anderer Stamm als Mumpskomponente verwendet wurde, geht aus der Studienbeschreibung nicht hervor.

#### **1998: V Usonis et al.**

Der neue MMR-Impfstoff „Priorix“ der Firma SmithKline Beecham, der als Mumpskomponente den neuen Stamm RIT 4385 enthält wird in dieser

multizentrischen, in Litauen durchgeführten Studie bezüglich Immunogenität und unerwünschter Ereignisse und Reaktionen nach der Impfung mit dem M-M-R II Impfstoff der Firma Merck & Co.Inc. (Stamm Jeryl Lynn) verglichen (Usonis 1998).

255 gesunde Kinder im Alter zwischen 12 und 24 Monaten wurden in einer Einfachblindstudie mit einem der beiden oben genannten Impfstoffe geimpft. In einem Follow up über 42 Tage zeigte keines der 255 Kinder Anzeichen einer aseptischen Meningitis; andere schwere unerwünschte Ereignisse nach der Impfung traten ebenfalls nicht auf.

### **2000: I Dourado et al.**

Dourado et al. berichten von mehreren Fällen einer aseptischen Meningitis nach einem Massenimpfprogramm 1997 in Salvador bei Kindern im Alter von 1-11 Jahren mit einem MMR-Impfstoff, der als Mumpskomponente den Urabe Stamm enthielt (Dourado 2000). Insgesamt wurden 452 344 Kinder gegen MMR geimpft.

Die Daten von 87 Kindern mit aseptischer Meningitis, die bestimmte Kriterien erfüllten, wurden in die Studie mitaufgenommen und ausgewertet. Bei 58 Kindern wurde eine aseptische Meningitis nach der Impfkampagne diagnostiziert. Es zeigte sich, dass das Risiko, eine impfassozierte Meningitis zu entwickeln in der dritten Woche nach der MMR-Impfung am höchsten war (RR=14.3; 95%KI: 7.9-25.7)

Auch bezüglich der Altersverteilung wurde ein Unterschied festgestellt. So war das relative Risiko für eine aseptische Meningitis in der Gruppe der 4-8 Jährigen am höchsten und lag bei 4.47 (95%KI: 1.89-10.58).

Vor der Impfkampagne war das relative Risiko für eine aseptische Meningitis in der gleichen Altersgruppe 1.09 (95%KI: 0.44-2.66).

Das geschätzte Risiko für eine aseptische Meningitis nach MMR-Impfung wird mit 1/14000 Impfdosen angegeben, von einem Kausalzusammenhang zwischen Impfung und aseptischer Meningitis wird diesen Studienergebnissen nach ausgegangen.

### 9.4.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang MMR-Impfung und aseptische Meningitis sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und aseptische Meningitis sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>	Miller, 1993 („Laboratory study“) (Stamm Urabe)	2b / B	Davis, 1997 Usonis, 1998 (Stamm Jeryl Lynn, RIT 4385)	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>			Black, 1997 (Stamm Jeryl Lynn)	3b / B
<i>Querschnittsstudien</i>				
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>	Dourado, 2000 (Stamm Urabe)	2c / B		
<i>Fallberichte/Fallserien</i>	Fujinaga, 1991 (Stamm Urabe) Sugiura, 1991 (Stamm Urabe) Begg, 1993 Miller, 1993 („Hospital study“) (Stamm Urabe) Miller, 1993 („National report“) (Stamm Urabe) Rebriere, 1995 (Stamm Urabe Am9) Ueda, 1995 (Stamm Urabe Am9, Torii, Hoshino)	4 / C		
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>				

Tabelle 41a: Einteilung der Studien zu „MMR-Impfung und aseptische Meningitis“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI) oder Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1991	Fujinaga (Fujinaga 1991)	gesammelte Daten der Meningitisfälle innerhalb 2 Monate nach der Impfung  Fallberichte	4 / C	11750 gegen MMR geimpfte Kinder (Urabe AM-9 Stamm)		1. 35 Kinder (24 Jungen und 11 Mädchen) mit aseptischer Meningitis innerhalb 14-28 Tagen nach der MMR-Impfung	Inzidenz: 1. 3/1000 Impfungen  2. 1.1/1000	

						<p>2. Virusisolierung aus dem Liquor bei 13 von 30 untersuchten Kindern (viruspositiv)</p> <p>3. Inzidenz der aseptischen Meningitis in den Monaten September und Oktober am höchsten</p>	<p>Impfungen</p> <p>3. 7.1/1000 Impfungen, viruspositiv 3/1000 Impfungen</p>	
1991	Sugiura (Sugiura 1991)	<p>gesammelte Daten der Meningitisfälle innerhalb 2 Monaten nach der Impfung</p> <p>Fallberichte</p>	4 / C	<p><b>A:</b> 630157 Kinder gegen MMR geimpft (Urabe Am9 Stamm)</p> <p><b>B:</b> 251750 Kinder mit monovalentem Mumpsimpfstoff geimpft (Urabe Am9 Stamm)</p>		<p><b>A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>311 Kinder (mehr Jungen als Mädchen) mit Anzeichen einer aseptischen Meningitis</li> <li>Impfmumpsvirus isoliert bei 96 der 222 durchgeführten Liquoruntersuchungen</li> </ol> <p><b>B:</b> 29 Kinder mit aseptischer Meningitis; Diagnose durch Virusisolierung aus dem Liquor bestätigt</p>	<p>Häufigkeit:</p> <p><b>A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/2026 Impfungen</li> <li>1/6564 Impfungen</li> </ol> <p><b>B:</b> 1/8681 Impfungen</p>	<p>- Aseptische Meningitis als impfassoziert betrachtet, wenn Auftreten 10-35 Tage nach der Impfung</p> <p>- Ergebnisse von Gruppe A und B nicht vergleichbar (Unterschiede in der Datenerfassung, unterschiedliches Alter der Impflinge...)</p>
1993	Begg, BPSU (Begg 1993)	Auswertung der der BPSU zwischen Feb. 90 und an./92 gemeldeten Meningitisfälle	4 / C			<ul style="list-style-type: none"> <li>15 Kinder mit Meningitis nach Mumpsimpfung</li> <li>geschätztes Meningitisrisiko nach</li> </ul>		Genauere Daten nicht vorhanden, da Ergebnisse der BPSU nur von Begg zusammengefasst wurden

		Fallberichte				Mumpsimpfung bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten: ⇒	1.5/100 000 Impfungen	
1993	Miller (Miller 1993)	1. "Laboratory study" Kohortenstudie  2. "Hospital study" Fallserie  3. "National report" Fallserie	1. 2b / B  2. 4 / C  3. 4 / C	1. 432 Kinder mit V. a. aseptische Meningitis  2. 10 Kinder (12-24 Monate) mit viraler Meningitis  3. 18 Kinder (12-24 Monate) mit viraler Meningitis		1. 13 Kinder, die 15-35 Tage zuvor gegen Mumps (Urabe Stamm) geimpft wurden, mit aseptischer Meningitis  2. 5 der 10 Kinder 15-35 Tage zuvor gegen MMR (Urabe Stamm) geimpft  3. 16 der 18 Kinder 15-35 Tage zuvor gegen MMR (Urabe Stamm) geimpft	1. Häufigkeit: 1/11000 Impfdosen  2. Häufigkeit: 1/21000 Impfdosen  3. Häufigkeit: 1/143 000 Impfdosen	Kein Meningitisfall nach Impfung mit dem Stamm Jeryl Lynn, der allerdings auch wesentlich seltener verwendet wurde  Ermittelte Häufigkeit über den „National report“ wahrscheinlich zu niedrig durch mangelnde Meldung
1995	Rebiere (Rebiere 1995)	Daten der aseptische Meningitisfällen von zwei voneinander unabhängigen Meldestellen (01.01.1991 bis 31.12.1993)  Fallberichte	4 / C	3 290 470 verteilte Impfstoffe, mit dem Urabe AM 9 Stamm		1. 26 gemeldete Fälle einer aseptischen Meningitis 11-30 Tage nach der Impfung  2. geschätzte wirkliche Anzahl der Meningitis-Fälle: 116 (95%KI: 49-183)	2. geschätztes Risiko: 1/28400 Impfungen (1/18000-1/67200)	
1995	Ueda (Ueda 1995)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	11800 Kinder gegen MMR geimpft (verwendete Mumpsstämme: Urabe Am9,		Follow up über 35 Tage bei 10148 Kinder; Inzidenz der aseptischen Meningitis höher als erwartet	Häufigkeit 0/566 Impfungen (Urabe Am9) 1/536 Impfungen (Hoshino) 1/905 Impfungen (Urabe Am9) 1/938 Impfungen	Die einzelnen Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die verschiedenen Impfstoffe

				Torii, Hoshino);			(Torii)	
1997	Black (Black 1997)	Fall-Kontroll-Studie, retrospektiv über 10 Jahre	3b / B	59 Kinder (12-23 Monate) mit aseptischer Meningitis	118 Kinder	Weder 8-14 noch 14-30 Tage nach MMR- oder einer anderen Impfung mit dem Mumpsstamm Jeryl Lynn ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis	OR für alle Analysen $\leq 1.0$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus dem VSD Projekt</li> <li>- Auch übertragen auf Gesamtkohorte von ca. 300 000 Kindern mit MMR-Impfung kein erhöhtes Meningitis Risiko</li> <li>- Ergebnisse einer ersten Datenauswertung (RR=3.61; 95%KI: 1.0-13.1) konnten nicht bestätigt werden</li> </ul>
1997	Davis (Davis 1997)	prospektive Kohortenstudie	2b / B	8514 (2.MMR-Impfung mit 4-6 Jahren)  18036 ( 2.MMR-Impfung mit 10-12 Jahren)		Kein Kind mit aseptischer Meningitis		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Angaben zum Mumpsimpfstamm ( Jeryl Lynn, Urabe AM 9...)</li> </ul>
1998	Usonis (Usonis 1998)	Prospektive Kohortenstudie / Multizentrische Einfach-blind Studie; Vergleich zweier MMR-Impfstoffe (Priorix und M-M-R II) mit unterschiedlichem Mumpsimpfstamm (RIT 4385 bzw. Jeryl Lynn)	2b / B	255 Kinder, mit einem der beiden Impfstoffe geimpft		Innerhalb eines Follow up von 42 Tagen kein Kind mit Anzeichen einer aseptischen Meningitis		Auch keine anderen SUE nach MMR-Impfung
2000	Dourado	Gemeldete	2c / B	452344		1. 58 Kinder mit einer		

	(Dourado 2000)	Meningitisfälle nach einer MMR-Massenimpfung (Urabe Stamm)  Epidemiologische Beobachtungsstudie		Kinder (1-11 Jahre)		aseptischen Meningitis nach der Impfkampagne 2. Risiko einer impfassozierten Meningitis in der dritten Woche nach der MMR-Impfung am höchsten 3. Risiko am höchsten bei den 4-8 Jährigen 4. geschätztes Risiko einer aseptischen Meningitis nach MMR-Impfung: 1/14000	2. RR=14.3 (7.9-25.7)  3. RR=4.47 (1.89-10.58)	
--	----------------	---	--	---------------------	--	--	--	--

Tabelle 41b: Studienergebnisse: MMR-Impfung und aseptische Meningitis

### 9.4.3. Diskussion

Kann von einem Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und aseptischer Meningitis ausgegangen werden? Für den Stamm Urabe muss diese Frage eindeutig mit „ja“ beantwortet werden. Zu diesem Ergebnis kommen zumindest alle der oben aufgeführten 6 Studien, bei denen der Stamm Urabe als Mumpsimpfstamm angegeben wurde (Fujinaga 1991; Sugiura 1991; Miller 1993; Rebiere 1995; Ueda 1995; Dourado 2000). Der Evidenzgrad dieser Studien liegt zwischen 2b / B und 4 / C. Die Häufigkeit, mit der nach einer mumpshaltigen Impfung mit dem Stamm Urabe eine aseptische Meningitis innerhalb 35 Tage nach der Impfung (genaue Zeitfenster bei den einzelnen Studien angegeben) auftritt, variiert dabei zwischen 1/28400 Impfungen und 3/1000 Impfungen (Fujinaga 1991; Rebiere 1995). Eine Meningitis-Häufigkeit von 1/905 Impfungen wird in der Studie von Ueda et al. ermittelt, wobei allerdings in der gleichen Studie für einen anders zusammengesetzten MMR-Impfstoff (aber ebenfalls Stamm Urabe als Mumpskomponente) eine Meningitis Häufigkeit von 0/566 Impfungen gefunden wurde (Ueda 1995). In dem dritten Studienteil von E Miller et al., dem „national report“, wird die Häufigkeit einer viralen Meningitis nach MMR-Impfung mit 1/143 000 angegeben, was jedoch wahrscheinlich auf ein sogenanntes „underreporting“ beruht und damit zu niedrig bestimmt ist (Miller 1993). Duoreda et al. finden in ihrer Studie heraus, dass das Risiko für eine aseptische Meningitis in der dritten Woche nach der MMR-Impfung am höchsten ist (RR=14.3) (Dourado 2000). Die Ergebnisse all dieser Studien lassen keinen Zweifel daran, dass eine Mumpsimpfung mit dem Stamm Urabe mit einem erhöhten Risiko einer aseptischen Meningitis einhergeht, das allerdings immer noch wesentlich niedriger liegt als das Meningitis Risiko nach einer Mumpsvirusinfektion (10-20% der Erkrankten) (Quast 1997).

Hingewiesen werden soll aber noch darauf, dass eine aseptische Meningitis nach der Mumpsimpfung in der Regel spontan und auch folgenlos wieder ausheilt, die Komplikationen, die nach einer Wildvirusinfektion auftreten können, wie z.B. eine Enzephalitis, sind weitaus gefährlicher (Galazka 1999).

In Deutschland wurde der Stamm Urabe eben wegen beobachteter Meningitis Fälle 1992 aus dem Handel genommen (Fleckenstein 1994). Seitdem wird für die Mumpsimpfung der Stamm Jeryl Lynn verwendet, von dem ausgegangen werden kann, dass das Risiko einer aseptischen Meningitis, wenn überhaupt vorhanden,

wesentlich niedriger liegt als bei einer Impfung mit dem Stamm Urabe. So gibt U. Quast die Häufigkeit einer Meningitis nach Impfung mit dem Stamm Jeryl Lynn mit 1/1 Million Impfungen an, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 1/10, mit der eine Meningitis bei einer Mumpsinfektion auftritt (Quast 1997). In den Studien von Miller et al. und Usonis et al. wurde kein einziger Meningitisfall nach Impfungen mit dem Stamm Jeryl Lynn gefunden und auch Black et al. konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie (Evidenzgrad 3b / B) kein erhöhtes Meningitis Risiko nach Impfungen mit diesem Stamm feststellen (OR für alle Analysen  $\leq 1.0$ ) (Miller 1993; Black 1997; Usonis 1998). Es gibt also den neuesten Studien nach keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang zwischen einer mumpshaltigen Impfung mit dem Stamm Jeryl Lynn und einer aseptischen Meningitis.

Vielleicht erscheint es verwunderlich, dass Studien besprochen wurden, in denen mit einem Impfstoff geimpft wurde, der in Deutschland schon seit 1992 nicht mehr im Handel ist, also über Risiken diskutiert wurde, die für deutsche Ärzte, Eltern und v.a. für die Kinder daher nicht mehr relevant sind. Mir erscheint es aber besonders wichtig, an diesem Kapitel zu zeigen, dass aufgrund von Studienergebnissen, die gegen die Sicherheit eines Impfstoffes sprechen, durchaus Konsequenzen gezogen werden. Wegen eines möglichen Meningitis Risikos wird in Deutschland, wie auch in einigen anderen Ländern (z.B. Kanada, UK) nicht mehr mit dem Stamm Urabe geimpft, sondern es wurde auf einen anderen, weniger risikoreichen Impfstamm (Jeryl Lynn) umgestiegen (Galazka 1999).

Gerade dieses Kapitel könnte eigentlich einige „Kritiker“, die wissenschaftliche Studienergebnisse lediglich für von Pharmafirmen organisiertes Vertuschen gefährlicher Risiken einzelner Impfstoffe halten bzw. die Tatenlosigkeit der verantwortlichen Stellen nach Bekanntmachung wirklicher Gefahren für die Gesundheit anprangern, verstummen lassen.

## 9.5. MMR-Impfung und Krampfanfälle

Die höchste spontane Krampfbereitschaft bei Kindern findet sich in den ersten beiden Lebensjahren, 50% der Krampfanfälle treten im zweiten Lebensjahr auf, also genau in der Zeit, in der auch die erste MMR-Impfung liegt (Quast 1997). Liegt hier lediglich eine zeitliche Koinzidenz vor, oder erhöht die MMR-Impfung die Krampfbereitschaft? Mit dieser Frage beschäftigen sich die im Folgenden aufgeführten Studien.

### 9.5.1. Studienergebnisse

#### 1991: MR Griffin et al.

In dieser retrospektiven Kohortenstudie aus den USA wurde das Risiko für Krampfanfälle und andere neurologische Komplikationen nach MMR-Impfung oder MR-Impfung untersucht, wobei auch verglichen wurde, in welchem Zeitabstand zur Impfung die meisten Komplikationen auftraten (Griffin 1991).

18364 Kinder, die zwischen 1974 und 1984 in Tennessee geboren wurden und die mindestens eine DTP-Impfung am 29.-365. LT und mindestens eine MMR oder MR-Impfung zwischen dem 12. und 36. Lebensmonat erhielten, gingen in die Studie mit ein.

Bei 100 Kindern (0.5%) traten nach der Impfung (MMR/MR) Krampfanfälle auf mit folgender Unterteilung:

77 Kinder mit Fieberkrämpfen, 15 Kinder mit afebrilen Krampfanfällen und 8 Kinder mit Krampfanfällen, die in Verbindung mit akut neurologischen Erkrankungen standen.

Bei den 77 Kindern, die Fieberkrämpfe entwickelten, wurde jetzt noch untersucht, an welchem Tag nach der Impfung der Krampfanfall auftrat. Als Referenzwert (RR=1; 95% KI) wurde das Auftreten eines Fieberkrampfes nach mindestens 30 Tagen nach der Impfung verwendet. Es ergab sich folgende Aufteilung:

Kein Kind mit Fieberkrampf in den ersten 6 Tagen nach der Impfung, 4 Kinder mit Fieberkrämpfen in den Tagen 7-14 nach Impfung (RR= 2.1; 95% KI 0.7-6.4), 1 Kind mit Fieberkrampf in den Tagen 15-29 nach Impfung (RR= 0.3; 95% KI 0.03-2.2) und 72 Kinder mit Fieberkrämpfen nach mindestens 30 Tagen nach der Impfung.

(RR=1 =Referenzwert). Hinzuzufügen ist noch, dass diese Kinder weder wiederholte Krampfanfälle zeigten noch irgendwelche Folgekrankheiten entwickelten.

Es gab zu wenig Kinder mit afebrilen Krämpfen oder Krampfanfällen in Verbindung mit akut neurologischen Erkrankungen, um das relative Risiko in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Impfung und Krampfanfall zu bestimmen.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass mit einem RR von 2.1 ein deutlich höheres Risiko besteht, 7-14 Tage nach einer MMR/MR- Impfung ( also auch in der Zeit, in der nach einer MMR-Impfung am häufigsten Fieber auftritt) einen Krampfanfall zu entwickeln als dies nach mehr als 30 Tagen der Fall ist.

In dieser Studie wurden die 18364 Kinder auch hinsichtlich des Risikos einer Enzephalopathie nach MMR/MR- Impfung untersucht. Keines dieser Kinder entwickelte eine Enzephalopathie; es wurde auch kein Hinweis für einen Anstieg weiterer ernster neurologischer Erkrankungen nach MMR/MR- Impfung gefunden, vielleicht auch deshalb, weil die Größe dieser Kohortenstudie mit 18364 Kindern nicht ausreichte, um extrem seltene Ereignisse nach Impfungen zu finden.

#### **1995: P Farrington et al.**

In dieser britischen epidemiologischen Beobachtungsstudie wird u.a. ein möglicher Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Krampfanfällen untersucht (Farrington 1995).

Insgesamt wurden während der Studiendauer ca. 97 300 Dosen eines MMR-Impfstoffes verabreicht.

Es wurden zwei Zeitspannen festgelegt, in denen ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen vermutet wird, nämlich 6-11 bzw. 15-35 Tage nach Impfung.

Von den 1057 aufgetretenen Fieberkrämpfen ereigneten sich 49 Krampfanfälle 6-11 Tage nach der Impfung. Damit besteht ein erhöhtes Risiko, in diesem Intervall ( 6-11 Tage) nach Impfung einen Fieberkrampf zu entwickeln. Die relative Inzidenz wird dabei folgendermaßen angegeben: RI= 3.04; 95%KI: 2.27-4.07

Für den zweiten „Risikozeitraum“ 15-35 Tage nach der Impfung besteht nur bei Impfstoffen, die als Mumpskomponente den Stamm Urabe enthalten ein erhöhtes Krampfanfallrisiko ( RI=1.66: 95%KI: 1.26-2.20 ) , nicht aber für MMR-Impfstoffe, die den auch in Deutschland verwendeten Stamm Jeryl Lynn enthalten (RI=1.04: 95%KI: 0.56-1.93)

**1997: RT Chen et al.**

In dieser Studie wird v.a. das „Vaccine Safety Datalink“ Projekt aus den USA vorgestellt, ein Projekt, das medizinische Informationen von über 500 000 Kindern im Alter von 0-6 Jahren sammelt und in dieser Kohorte dann in einem Follow up über drei Jahre mögliche Zusammenhänge zwischen Impfungen und 34 verschiedenen unerwünschten Ereignissen nach Impfungen untersucht, u.a. eben auch den möglichen Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Krampfanfällen (Chen 1997).

Bei den 310 618 verabreichten MMR-Impfdosen zeigte sich, dass 8-14 Tage nach der Impfung das Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen erhöht ist. ( RR=3.0; 95%KI: 2.1-4.2 )

In einer späteren Studie von Barlow et al. werden ebenfalls Daten aus dem „Vaccine Safety Datalink“ Projekt herangezogen (Barlow 2001).

**1997: RL Davis et al.**

Auch wenn diese Studie nicht direkt den möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und der Entwicklung von Krampfanfällen untersucht, so soll sie doch in diesem Kapitel vorgestellt werden (Davis 1997).

Die Kohortenstudie mit Daten aus dem VSD Projekt versucht herauszufinden, inwiefern das Alter des Kindes zum Zeitpunkt der 2.MMR-Impfung hinsichtlich der Entwicklung von unerwünschten Ereignissen ( z.B. Fieber, Krampfanfälle, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie, aseptische Meningitis, Gelenkbeschwerden, Exantheme...) eine Rolle spielt.

Die untersuchten zwei Kohorten bestehen aus 8514 Kindern, die die 2. MMR-Impfung mit 4-6 Jahren erhielten, und 18036 Kindern, die zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr zum 2. Mal immunisiert wurden. Die Häufigkeit bestimmter Diagnosen bis zu 3 Monaten vor der 2.MMR- Impfung wurde mit der Häufigkeit bis zu 1 Monat nach der Impfung verglichen.

Es zeigte sich, dass Kinder, die erst mit 10-12 Jahren die 2.MMR-Impfung erhielten fast 50% mehr klinische Ereignisse hatten, als in der Zeitspanne vor der Impfung. (OR=1.45; 95% KI 1.00-2.10). Hingegen entwickelten Kinder, die bereits mit 4-6 Jahren zum 2.Mal MMR immunisiert wurden, weniger Erkrankungen nach als in der Zeit vor der Impfung (OR=0.64; 95% KI: 0.40-1.01). Hieraus darf allerdings sicher

nicht der Schluss gezogen werden, die 2.MMR-Impfung hätte in dieser Altersgruppe (4-6 Jahre) vielleicht sogar eine protektive Wirkung bezüglich bestimmter Krankheiten.

Als häufigste Reaktionen nach der 2. MMR-Impfung wurden u.a. Krampfanfälle angegeben. Betrachtet man nun nur die (bestätigten) Arztbesuche wegen akutem Krampfanfall nach 2.MMR-Impfung, so zeigten lediglich 3 Kinder aus der Gruppe der 10-12 Jährigen ein akutes Krampfereignis.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Risiko für unerwünschte Ereignisse nach der 2. MMR-Impfung bei älteren Kindern (10-12 Jahre) deutlich anzusteigen scheint. Definitive Aussagen sind aber wohl auch nach dieser Kohortenstudie nicht möglich, da sicher nicht wegen jeder möglichen Impfkomplication oder Erkrankung nach 2.MMR-Impfung ein Arzt aufgesucht wurde und sich diese Fälle damit der Studie entzogen.

### **2001: WE Barlow et al.**

Diese Kohortenstudie beschäftigt sich wieder ausschließlich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen DTP bzw. MMR- Impfung und der Entwicklung von Krampfanfällen und Störungen in der neurologischen Entwicklung bei Kindern (Barlow 2001).

Barlow et al. verwenden dazu Daten aus dem „Vaccine Safety Datalink“ Projekt, um den Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Krampfanfällen noch genauer zu untersuchen ( siehe auch (Chen 1997) ).

679 942 Kinder mit 340 386 Impfungen gegen DTP und 137 457 Impfungen gegen MMR aber auch Kinder ohne Impfung gingen in die Kohorte mit ein.

In diesem Kapitel sollen jetzt nur die Reaktionen nach MMR- Impfung besprochen werden.

Es zeigte sich, dass 8-14 Tage nach MMR- Impfung ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe besteht ( RR=2.83; 95%KI:1.44-5.55), im Vergleich zu keinem erhöhten Risiko 1-7 Tage nach der Impfung ( RR=1.73; 95%KI:0.72-4.15) bzw. 15-30 Tagen nach der Impfung ( RR=0.97; 95%KI: 0.49-1.95).

Die Anzahl der Kinder mit Fieberkrämpfen nach MMR-Impfung lag dabei bei 25-34/100 000 Kinder.

Für afebrile Krampfanfälle ergab sich zu keinem Zeitpunkt nach der Impfung eine erhöhtes Risiko, also auch nicht für die Zeitspanne 8-14 Tage nach Impfung (RR=1.11; 95%KI: 0.11-11.28) in der ja ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe besteht. Allerdings hatten diese Kinder mit einem Fieberkrampf nach MMR-Impfung kein höheres Risiko, weitere Krampfanfälle oder neurologische Störungen zu entwickeln, als Kinder, die unabhängig von einer Impfung einen Fieberkrampf hatten. In dieser Kohorte entwickelte keines der Kinder, die nach der MMR-Impfung einen Fieberkrampf hatten, weitere Krampfanfälle oder das Krankheitsbild der Epilepsie.

### 9.5.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

Studienart	Studien, die für Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Krampfanfälle sprechen	Evidenzgrad	Studien, die gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Krampfanfälle sprechen	Evidenzgrad
Randomisierte Studien				
Kohortenstudien	Griffin, 1991 Chen, 1997 Davis, 1997 Barlow, 2001	2b / B		
Fall-Kontroll-Studien				
Querschnittsstudien				
Epidemiologische Beobachtungsstudien	Farrington, 1995	2c / B		
Fallberichte/Fallserien				
Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen				

Tabelle 42a: Einteilung der Studien zu „MMR-Impfung und Krampfanfälle“ nach Studienart und Evidenzgrad

Jahr	Autor	Studienart	Evidenzgrad der Studie	Probanden	Kontrolle	Ergebnis	RR oder OR (95% KI)	Bemerkung
1991	Griffin (Griffin 1991)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	18 364 (alle bis zum 3. Lebensjahr MMR bzw. MR immunisiert)		100 Kinder (ca. 0.5%) mit Krampfanfällen ( davon 77 mit Fieberkrämpfen )  Ermittlung des RR für die Entwicklung von Fieberkrämpfen (FK) in Abhängigkeit vom Zeitabstand X zur Impfung. Ergebnis: deutlich erhöhtes Risiko für einen Fieberkrampf 7-14 Tage nach MMR-Impfung	X=0-6 Tage: Kein Kind mit FK RR = 0  X=7-14 Tage 4 Kinder mit FK RR= 2.1 (0.7-6.4)  X= 15-29 Tage 1 Kind mit FK	Durch relativ hohe Probandenzahl recht aussagekräftige Studie, auch wenn Ergebnisse statistisch nicht signifikant sind  Wichtige Information: Kinder, die einen FK entwickelten, zeigten weder wiederholte Krampfanfälle noch sonstige Folgeerkrankungen

							RR=0.3 (0.03-2.2)  X= mind.30 Tage 72 Kinder mit FK RR=1 (Referenzwert!)	
1995	Farrington (Farrington 1995)	Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B	97 300 MMR-Impfungen		<ol style="list-style-type: none"> <li>erhöhtes Risiko für die Entwicklung von FK 6-11 Tage nach der MMR-Impfung</li> <li>kein erhöhtes Risiko 15-35 Tage nach der Impfung bei Verwendung des Stammes Jeryl Lynn</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Relative Inzidenz (RI)= 3.04 (2.27-4.07)</li> <li>RI=1.04 (0.56-1.93)</li> </ol>	
1997	Chen (Chen 1997)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	310 618 MMR-Impfungen		Erhöhtes Risiko für Krampfanfälle 8-14 Tage nach der Impfung	RR=3.0 (2.1-4.2)	Große Studie im Rahmen des „Vaccine Safety Datalink“ Projektes
1997	Davis (Davis 1997)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	8514 (2.MMR-Impfung mit 4-6 Jahren)  18036 (2.MMR-Impfung mit 10-12 Jahren)		<p>Kinder, die erst mit 10-12 Jahren die 2. MMR-Impfung erhalten haben höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse nach MMR2 Impfung (Krampfanfälle, Gelenkbeschwerden, Exanthem,.....) als Gruppe der 4-6 Jährigen</p> <p>Nur 3 Kinder aus der Gruppe der 10-12Jährigen mit bestätigtem Arztbesuch wegen akutem Krampfanfall innerhalb 1 Monats nach der 2. MMR-Impfung</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse nach der 2. MMR-Impfung:</p> <p>4-6 Jahre: OR=0.64 (0.40-1.01)</p> <p>10-12 Jahre: OR=1.45 (1.00-2.10)</p>	<p>- Daten aus dem VSD Projekt</p> <p>- Empfehlung der STIKO: 2. MMR-Impfung so früh wie möglich ( frühestens 4 Wochen nach der 1. Impfung)</p>
2001	Barlow (Barlow 2001)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	679 942 ( mit 340 386 DTP-Impfungen, 137 457		<ol style="list-style-type: none"> <li>Ermittlung des RR für die Entwicklung von Fieberkrämpfen (FK) in</li> </ol>	<p>1.X=1-7Tage RR=1.73 ( 0.72-4.15)</p> <p>X= 8-14 Tage</p>	Wichtig: Kinder mit Fieberkrämpfen nach MMR-Impfung haben kein höheres Risiko, ein Anfallsleiden oder neurologische Störungen

				MMR-Impfungen oder ohne Impfung)		<p>Abhängigkeit vom Zeitabstand X zur Impfung. Ergebnis: deutlich erhöhtes Risiko für einen Fieberkrampf 8-14 Tage nach MMR-Impfung</p> <p>2. Anzahl der Kinder mit Fieberkrämpfen nach MMR-Impfung: 25-34/100000</p> <p>3. Zu keinem Zeitpunkt nach Impfung erhöhtes Risiko für afebrile Krämpfe</p>	<p>RR=2.83 ( 1.44-5.55)</p> <p>X= 15-30 Tage</p> <p>RR= 0.97 ( 0.49-1.95)</p>	<p>zu entwickeln als Kinder, die unabhängig von einer Impfung einen Fieberkrampf hatten</p> <p>Ergebnisse für DTP-Impfung siehe dort!</p>
--	--	--	--	----------------------------------	--	---	---	---

Tabelle 42b: Studienergebnisse: MMR-Impfung und Krampfanfälle

### 9.5.3. Diskussion

In U. Quast: „Impfreaktionen. Bewertung und Differentialdiagnose“ werden Krampfanfälle als mögliche Komplikation nach MMR-Impfung beschrieben (Quast 1997). Da heutzutage meistens der Kombinationsimpfstoff gegen Mumps, Masern und Röteln verwendet wird, kann man sich also nicht genau festlegen, welche Komponente für die Komplikation verantwortlich gemacht werden kann. Man geht allerdings davon aus, dass meistens die Masernkomponente ursächlich ist. Nach Masernimpfung liegt laut U. Quast die Häufigkeit für Krampfanfälle sogar bei bis zu 1%.

Einen direkten Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Krampfanfällen zu beweisen, gestaltet sich jedoch schwierig, zumal die meisten Impfungen gerade in die Zeit der höchsten spontanen Krampfanfälligkeit, den ersten beiden Lebensjahren fallen. Zu entscheiden, ob ein Krampfanfall durch die Impfung hervorgerufen wurde oder auch ohne Impfung eingetreten wäre, scheint fast unmöglich.

Allerdings sind die oben aufgeführten Studien – alle Studien mit dem relativ hohen Evidenzgrad 2b / B bzw. 2c / B - zu einem klaren Ergebnis gekommen: 7(8)-14 Tage nach der MMR-Impfung besteht ein erhöhtes Risiko einen Fieberkrampf zu entwickeln. Das relative Risiko für diese Zeitspanne wird dabei mit 2.1, 3.0 bzw. 2.83 angegeben (Griffin 1991; Chen 1997; Barlow 2001). Farrington et al. sehen ein erhöhtes Risiko 6-11 Tage nach der MMR-Impfung (Relative Inzidenz= 3.04), was mit den drei oben genannten Studien praktisch übereinstimmt (Farrington 1995).

Auch ein „einfacher“ Fieberkrampf, meistens ein tonisch-klonisch generalisierter Anfall, ist ein – nicht zuletzt für die Eltern- aufregendes Ereignis und damit verbunden ist verständlicherweise die Sorge und Angst, dass dieser erste Fieberkrampf nur der Beginn einer Anfallsserie ist, nur der Anfang eines epileptischen Leidens. Hier muss der behandelnde Arzt beruhigen und erklären, dass Kinder, die nach MMR-Impfung einen Fieberkrampf hatten, kein höheres Risiko für ein Anfallsleiden haben, als Kinder, die unabhängig von einer Impfung einen Fieberkrampf entwickelten (Barlow 2001). Auch Griffin betont in der Studie, dass Kinder mit Fieberkrämpfen nach Impfung keine wiederholten Krampfanfälle zeigten (Griffin 1991). Von der guten Prognose der Fieberkrämpfe schreibt auch U. Quast. Lediglich 3-4% der Kinder mit Fieberkrämpfen entwickelten ein Krampfleiden, wobei auch zusätzliche Faktoren nicht außer Acht gelassen werden dürfen (Quast 1997).

Auch wenn es verständlich ist, dass manche Eltern die Vorstellung eines Krampfanfalles bei ihrem Kind vielleicht vor der MMR-Impfung zurückschrecken lässt, so muss ihnen doch Folgendes nahegelegt werden:

Masern sind nicht die harmlose Kinderkrankheit, für die sie immer wieder gehalten werden, zahlreiche Komplikationen können auftreten, die den Gesundheitszustand des Kindes dann weit mehr beeinträchtigen als ein möglicherweise auftretender und (meistens) einmaliger Fieberkrampf nach der MMR-Impfung.

Die Ergebnisse der in diesem Kapitel bearbeiteten Studien sind zwar interessant, wirklich beunruhigend sind sie allerdings nicht; der Nutzen der MMR-Impfung bleibt unangefochten, überwiegt er doch bei weitem das Risiko eines möglichen Fieberkrampfanfalles.

## 9.6. MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1

Können Impfungen das Auftreten von Autoimmunerkrankungen triggern oder gar verursachen? Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose bzw. der Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 wurden in den Kapiteln 7.2. und 6.2. bereits diskutiert. Genau wie die Hib-Impfung, so wird auch die MMR-Impfung, und hierbei vor allem die Mumps-Komponente des Impfstoffes von einigen kritischen Stimmen als eine mögliche Ursache für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 gesehen. Kann man die Impfung überhaupt von anderen diskutierten Auslösefaktoren, wie z.B. Geburtsgewicht, Alter der Eltern, Diabetes der Eltern usw. getrennt beurteilen (Wadsworth 1997)?

Die im Anschluss vorgestellten Studien versuchen, einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen der MMR-Impfung und der Entstehung eines Typ 1 Diabetes zu klären.

### 9.6.1. Studienergebnisse

#### 1990: R Fescharek et al.

Fescharek et al. berichten von in 14 Jahren (1976 - Dezember 1989) an die Behringwerke gemeldeten unerwünschten Ereignisse nach Masern-, Mumps-, MM- oder MMR-Impfung (Fescharek 1990). In dieser Zeitspanne folgten auf 5.5 Millionen verkaufte Dosen der oben genannten Impfstoffe (davon 5 Millionen, die einen Mumpsimpfstoff enthielten) 422 Meldungen über Reaktionen und unerwünschte Ereignissen nach der Impfung.

Es wurden 20 Fälle eines Diabetes mellitus Typ 1 gemeldet, wobei die Zeitspanne zwischen Impfung und Diagnosestellung zwischen 3 Tagen und 7 Monaten liegt. 12 dieser Fälle wurden innerhalb 30 Tagen nach der Impfung festgestellt.

Die Häufigkeit eines Diabetes mellitus Typ 1 liegt also bei 1/250 000 angewandter mumpshaltiger Impfstoffe.

#### 1991: L Blom et al.

In dieser schwedischen Fall-Kontroll-Studie wird der Einfluss von viralen Infektionen und von Impfungen auf das Risiko, im Kindesalter einen Diabetes mellitus Typ 1 zu

entwickeln, untersucht (Blom 1991). Im Rahmen dieser Arbeit interessiert nur die Rolle, die den Impfungen dabei zuteil wird.

Die Infektions- und Impfdaten von 339 diabetischen Kindern (179 Jungen und 160 Mädchen) werden denen einer gesunden Kontrollgruppe von 528 Kindern (283 Jungen und 245 Mädchen) gegenübergestellt. Die Durchimpfungsraten der diabetischen Kinder entsprechen in etwa denen der Kinder aus der Kontrollgruppe.

Die Studie erbrachte keinen Anhaltspunkt dafür, dass Impfungen das Risiko für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes erhöhen.

Die Wahrscheinlichkeiten (OR), nach einer Impfung einen Typ 1 Diabetes zu entwickeln, liegen für die Masernimpfung bei 0.74 (95%KI: 0.55-1.00), für die Mumpsimpfung bei 1.75 (95%KI:0.54-5.70) und für die Rötelnimpfung bei 1.24 (95%KI: 0.41-3.73).

Die Masernimpfung scheint das Risiko für einen Typ 1 Diabetes sogar zu erniedrigen und zwar auch dann, wenn sie als MMR Kombinationsimpfung gegeben wird (OR für MMR u./o. Masernimpfung =0.69 (95%KI: 0.48-0.98). Dieser scheinbar protektive Effekt der Masernimpfung gehört noch weiter untersucht.

Auch die anderen, in dieser Studie noch untersuchten Impfungen (Tuberkulose, Windpocken, Tetanus, Polio, DTP und DT) haben keinen Einfluss auf das Risiko einen Typ 1 Diabetes auszubilden.

### **1993: H Hyöty et al.**

Diese finnische epidemiologische Beobachtungsstudie befasst sich neben dem Vorkommen von Mumps-Antikörpern bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 u.a. auch damit, wie sich die Diabetes mellitus Typ 1 Inzidenz in Finnland seit Einführung der MMR-Impfung 1992 verändert hat und ob sich daraus ein ursächlicher Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Diabetes vermuten lässt (Hyöty 1993).

Die Inzidenzdaten wurden anhand eines landesweiten Registers von 1966-1990 erhoben, der alle Diabetes Fälle von Kindern im Alter zwischen 0-14 Jahren erfasst.

So ist bei Kindern von 0-14 Jahren von 1966 an ein stetiger Anstieg der Diabetes Inzidenz zu beobachten, wobei sich dieser Anstieg auch nach Einführung der MMR-Impfung noch fortsetzt (ungefähre Inzidenzdaten siehe Tabelle 4). Von 1988-1990 an scheint ein Plateau in der Inzidenzkurve erreicht zu werden.

Bei den 5-9jährigen Kindern ist bereits seit 1985 kein Anstieg der Diabetes Inzidenz mehr zu beobachten.

Bei Kindern, bei denen im Alter von 7-9 Jahren die Diagnose Diabetes gestellt wurde, ist die Inzidenz in der geimpften Geburtskohorte (geb. 1979-1981) im Vergleich zu den zwei vorausgehenden Kohorten ( geb. 1973-1975: nicht geimpfte Kohorte; geb. 1976-1978: geimpfte Kohorte) sogar leicht zurückgegangen; die Unterschiede sind allerdings statistisch nicht signifikant und werden daher hier nicht näher aufgeführt.

Hingegen wird in der Gruppe der 0-4jährigen Kinder selbst 1988-1990 kein Plateau erreicht, die Inzidenz steigt kontinuierlich an . Die kumulative Diabetes Inzidenz bei den geimpften Kindern liegt dabei höher als bei den ungeimpften. Waren es in der ungeimpften Geburtskohorte von 1973-1975 (Diabetes diagnostiziert im Alter von 0-4 Jahren) 82.0/100000 Kinder (95%KI: 68.9-95.1), die an Diabetes erkrankten, so entwickelten 114.7/100000 Kinder (95%KI: 104.1-125.3), die zwischen 1981-1986 geboren wurden (Diabetes diagnostiziert im Alter von 0-4 Jahren) und die MMR-Impfung erhielten, einen Diabetes mellitus Typ 1.

Angemerkt wird in dieser Studie allerdings, dass der Anstieg der Diabetes Inzidenz in dieser Altersgruppe auch durch viele andere Einflussgrößen verursacht werden kann, so dass sicherlich noch weitere Studien zu diesem Thema notwendig sind.

Die in der Studie gezeigten Veränderungen der Diabetes mellitus Typ 1 Inzidenz sind über die Jahre hinweg so gering, dass die Mumps-Eradikation aufgrund der MMR-Impfung wohl zu keinen größeren epidemiologischen Veränderungen führt.

#### **1994: H Peltola et al.**

In Finnland erhielten über einen Zeitraum von 12 Jahren 1.5 Millionen Kinder und Erwachsene eine Zweifachimmunisierung gegen MMR (Peltola 1994). Follow up Studien beschäftigten sich dann u.a. mit Impfraten, Inzidenz der Erkrankungen Masern, Mumps und Röteln und eben auch mit unerwünschten Ereignissen nach MMR-Impfung. In diesem Kapitel interessieren die Ergebnisse bezüglich der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 nach MMR-Impfung.

Nur bei einem Kind wurde 2 Wochen nach der MMR-Impfung ein Diabetes mellitus diagnostiziert.

#### **1997: E J K Wadsworth et al.**

Diese britische Fall-Kontroll-Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss verschiedener Faktoren (z.B. Alter der Eltern, Diabetes der Eltern, Geburtenfolge, Geburtsgewicht

und auch Impfstatus) auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern unter 5 Jahren (Wadsworth 1997). Der Impfstatus ( Masern, MMR, BCG, Polio, DTP, DT) von 218 Kindern, bei denen Diabetes mellitus Typ 1 im Alter von unter 5 Jahren diagnostiziert wurde, und von 324 gesunden, gleichaltrigen Kontrollkindern wurde über einen Fragebogen erfasst.

Der Impfstatus der diabetischen Kinder unterschied sich nicht von dem der gesunden Kinder; ein signifikanter Zusammenhang zwischen Impfstatus und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 wurde nicht gefunden.

Allerdings wird darauf hingewiesen, dass diese Studie vielleicht auch zu klein ist, um seltene Ereignisse nach Impfungen wie Diabetes mellitus Typ 1, die noch dazu vielleicht erst nach einer gewissen Latenzzeit auftreten, herausfinden zu können.

**1998: R B Elliott et al.**

Diese epidemiologische Beobachtungsstudie, die gegen einen Kausalzusammenhang zwischen Impfungen (BCG, Hepatitis B, Hib, DTP und MMR) und Diabetes mellitus spricht, wurde bereits im Kapitel 6.2. „Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 besprochen“ (Elliott 1998).

**1999: B Lindberg et al.**

Lindberg et al. untersuchen in ihrer Kohortenstudie 386 Schulkinder im Alter zwischen 11 und 13 Jahren u.a. auf MMR-Antikörper und Inselzell-Autoantikörper vor und 3 Monate nach der MMR-Impfung, um einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen dieser Impfung und der Entwicklung von Inselzell-Autoantikörper herauszufinden (Lindberg 1999).

Die Ergebnisse zeigen, dass weder das Auftreten, noch die Höhe des Inselzell-Antikörper Spiegels durch die MMR-Impfung beeinflusst wurden. Ein Hinweis auf eine Triggerfunktion der MMR-Impfung für Autoimmunreaktionen wurde nicht gefunden.

**2000: M Hummel et al.**

Genauere Angaben zur Studiendurchführung finden sich im Kapitel 6.2. „Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1“, in dem diese deutsche prospektive Studie bereits besprochen wurde (Hummel 2000).

Bis zum 2. Lebensjahr entwickelten 31 Kinder ( $\cong 3.8\%$ ) Inselzell-Antikörper, 10 Kinder mit Inselzell-Antikörpern zeigten nach durchschnittlich 3.3 Jahren (Range:1.3-8.5 Jahre) einen Diabetes mellitus.

Die Durchimpfungsraten in der Gesamtgruppe für Masern (81.8%), Mumps (81%) und Röteln (78.8%) im 2. Lebensjahr entsprechen in etwa den Durchimpfungsraten der Kinder, bei denen Inselzell-Antikörper nachweisbar waren ( für Masern 88%, für Mumps 82%, für Röteln 82%). Außerdem wurden Inselzell-Antikörper bei Kindern, die eine MMR-Impfung erhielten nicht häufiger gefunden als bei Kindern ohne MMR-Impfung.

Auch bei den anderen in dieser Studie noch untersuchten Impfungen (BCG, Hib, DTP, Polio und TBE (tick-born encephalitis)) wurde kein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung von Inselzell-Antikörpern bei Kindern diabetischer Eltern gefunden.

Von einem Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 kann also dieser Studie nach nicht ausgegangen werden.

#### **2001: F DeStefano et al.**

Diese amerikanische Fall-Kontroll-Studie wurde ebenfalls bereits im Kapitel 6.2. „Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1“ aufgeführt, genaue Angaben zum Studiendesign können dort nachgelesen werden (DeStefano 2001b).

Gegen Masern, Mumps und Röteln waren 92.1% der Kinder mit Diabetes mellitus (=232 Kinder) geimpft, verglichen mit 90.6% der gesunden Kontrollpersonen (=696 Kinder).

Das Diabetesrisiko nach der MMR-Impfung lag damit bei  $OR=1.36$  (95%KI: 0.70-2.63), was gegen einen Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und der Entstehung eines Diabetes Typ 1 spricht.

Auch andere in dieser Studie untersuchte Kinderimpfungen (Hib, HBV, aP, Ganzkeim Pertussis, Windpocken) gehen nicht mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher.

### 9.6.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>			Lindberg, 1999	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>			Blom, 1991 Wadsworth, 1997 DeStefano, 2001	3b / B
<i>Querschnittsstudie</i>			Hummel, 2000	3b / B
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>			Fescharek, 1990 Hyöty, 1993 Elliott, 1998	2c / B
<i>Fallberichte/Fallserien</i>			Peltola, 1994	4 / C
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>				

Tabelle 43a: Einteilung der Studien zu „MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>RR oder OR (95% KI) oder Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1990	Fescharek (Fescharek 1990)	Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B	5.5 Mio. Impfdosen (Masern, Mumps, MM oder MMR), davon 5 Mio. Mit Mumpsimpfstoff		20 Fälle von Diabetes mellitus Typ 1, davon 12 innerhalb 30 Tage nach der Impfung		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meldedaten an die Behringwerke zwischen 1976 und Dezember 1989</li> <li>- Es wird kein Kausalzusammenhang angenommen</li> </ul>
1991	Blom (Blom 1991)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	339 Kinder im Alter von 0-14 Jahren (179 Jungen	528 gesunde Kinder (283 Jungen und 245 Mädchen) im	- kein Anhaltspunkt für erhöhtes Diabetes Typ 1 Risiko nach 1. Masernimpfung	1. OR=0.74	Impfdaten erhoben von Gesundheitsorganisationen und Schulen, um mögliche Meldefehler dadurch gering zu

				und 160 Mädchen) mit Diabetes mellitus Typ 1	Alter von 0-14 Jahren  Die Durchimpfungsraten der gesunden Kinder entsprechen in etwa denen der Kinder mit Diabetes.	2. Mumpsimpfung  3. Rötelnimpfung  - Protektiver Effekt der 4. MMR u./o. Masernimpfung  bzgl. des Risikos, in der Kindheit einen Typ 1 Diabetes zu entwickeln	(0.55-1.00) <b>2.</b> OR=1.75 (0.54-5.70) <b>3.</b> OR=1.24 (0.41-3.73)  <b>4.</b> OR=0.69 (0.48-0.98)	halten
1993	Hyöty (Hyöty 1993)	Vergleich der Diabetes Inzidenz anhand eines Registers von 1966-1990  Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B			1. 0-14jährige Kinder: Anstieg der Diabetes Inzidenz von 1966-1987; Plateau von 1988-1990  2. 5-9jährige Kinder: Anstieg der Inzidenz von 1966-1985; Plateau ab 1985  3. 0-4jährige Kinder: <b>a)</b> kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz seit 1966  <b>b)</b> Geburtskohorte 1973-1975 (ungeimpft)  <b>c)</b> Geburtskohorte 1981-	<b><u>Inzidenz:</u></b> <b>1. 1966-1969:</b> ca. 30/100 000 <b>1985-1987:</b> ca. 42/100 000 <b>1988-1990:</b> ca. 40/100 000  <b>2. 1966-1969:</b> ca. 23/100 000 <b>1982-1984:</b> ca. 37/100 000 <b>ab 1985:</b> ca. 36.5/100 000  <b>3.a) 1966-1969:</b> ca. 12/100 000 <b>1988-1990:</b> ca. 21/100 000  <b><u>kumulative Inzidenz (95%KI)</u></b> <b>b)</b> 82.0/100 000 (68.9-95.1)	- Inzidenzdaten wurden aus einer Graphik abgelesen, daher nur ungenaue Angaben - Mumps-Eradikation durch MMR-Impfung erbrachte keine größeren epidemiologischen Veränderungen der Diabetes Inzidenz

						1986 (geimpft)	c) 114.7/100 000 (104.1-125.3)	
1994	Peltola (Peltola 1994)	Fallberichte	4 / C	1.5 Millionen Kinder und Erwachsene , die die MMR- Zweifachimp- fung erhielten; Dauer d. Impf- programms: 12 Jahre		Bei nur einem Kind wurde 2 Wochen nach der MMR- Impfung ein Diabetes mellitus diagnostiziert		<ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Angaben zur genauen Follow-up Dauer gefunden</li> <li>- evtl. war die follow-up Dauer zu kurz, um die Häufigkeit von Langzeitschäden wie Diabetes mellitus zu beurteilen</li> </ul>
1997	Wadsworth (Wadsworth 1997)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	218 Kinder mit Diabetes mellitus, diagnostiziert im Alter von <5 Jahren	324 gesunde Kinder	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Impfstatus und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1; Impfstatus der diabetischen Kinder entspricht dem der gesunden Kinder		Keine ausführlichen Daten und Zahlen angeführt
1998	Elliott (Elliott 1998)	Vergleich der Diabetes Inzidenz mit dem Impfprogramm (BCG, HBV, Hib, DTP und MMR)  Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B			Kein Zusammenhang zwischen der Diabetes Inzidenz und der Einführung, Durchführung und Änderung des Impfprogramms gefunden		Von dieser Studie war nur der Abstract vorhanden; daher ist keine genauere Studienbeschreibung möglich
1999	Lindberg (Lindberg 1999)	Kohortenstudie	2b / B	386 Kinder im Alter zwischen 11 und 13 Jahren		MMR-Impfung ohne Einfluss auf die Ausbildung von Inselzell-Autoantikörper; MMR-Impfung ohne Triggerfunktion für Autoimmunerkrankungen		Von dieser Studie war nur der Abstract vorhanden; daher ist keine genauere Studienbeschreibung möglich
2000	Hummel (Hummel 2000)	Querschnittsstudie	3b / B	823 Kinder, von denen mindestens ein Elternteil an Diabetes		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inselzell-Antikörper bei 31 Kindern (<math>\approx 3.8\%</math>) bis zum 2. Lebensjahr</li> <li>- 10 Kinder (alle mit Inselzell-</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus der deutschen BABYDIAB Studie</li> <li>- Auch die anderen in dieser Studie</li> </ul>

				mellitus Typ 1 leidet		<p>Antikörpern) mit Diabetes mellitus nach durchschnittlich 3.3 Jahren (Range:1.3-8.5 Jahren)</p> <p>- Durchimpfungsraten der 1. Gesamtgruppe gegen</p> <p>a)Masern</p> <p>b)Mumps</p> <p>c)Röteln</p> <p>entsprechen in etwa denen der</p> <p>2. Kinder mit Inselzell-Antikörpern</p> <p>- Inselzell-Antikörper nicht häufiger bei gegen MMR geimpften als bei nicht gegen MMR geimpften Kindern</p>	<p>Durchimpfungsraten</p> <p>1. a) 81.8%</p> <p>b) 81%</p> <p>c) 78.8%</p> <p>2. a) 88%</p> <p>b) 82%</p> <p>c) 82%</p>	<p>betrachteten Umwelteinflüsse ( Stillen, andere Impfungen und virale Infekte(MMR)) ohne Einfluss auf die Ausbildung von Inselzell-Antikörpern in den ersten beiden Lebensjahren</p>
2001	DeStefano (DeStefano 2001b)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	252 Kinder mit Diabetes mellitus Typ1	768 gesunde Kinder	MMR-Impfung bei 92.1% der Kinder mit Typ 1 Diabetes verglichen mit 90.6% der gesunden Kontrollen; Kein Hinweis für Kausalzusammenhang	OR=1.36 (0.70-2.63)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus dem VSD Projekt</li> <li>- 21% der Fälle mit Typ 1 Diabetes in der Familie verglichen mit 4% der Kontrollen</li> </ul>

Tabelle 43b: Studienergebnisse: MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1

### 9.6.3. Diskussion

U. Quast führt zwar Diabetes mellitus Typ 1 als Impfkomplication nach Mumpsimpfung an, weist aber darauf hin, dass nach heutiger Lehrmeinung ein Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Diabetes nicht angenommen wird (Quast 1997). Dem kann nach Bearbeitung dieses Kapitels nur zugestimmt werden. Keine der oben ausgeführten Studien erbrachte stichhaltige Beweise dafür, dass die MMR-Impfung in der Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 1 eine ursächliche Rolle spielen würde (Fescharek 1990; Blom 1991; Hyöty 1993; Peltola 1994; Wadsworth 1997; Elliott 1998; Lindberg 1999; Hummel 2000; DeStefano 2001b). Auch wenn Fescharek et al. in einer epidemiologischen Beobachtungsstudie mit einem Evidenzgrad von 2c / B von 20 Fällen von Diabetes mellitus Typ 1 berichten, die den Behringwerken innerhalb von 14 Jahren gemeldet wurden, so wird damit ein Kausalzusammenhang zwischen MM-/MMR-Impfung und der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 natürlich nicht bewiesen und ein solcher von den Autoren auch nicht vermutet (Fescharek 1990).

Hyöty et al. finden zwar heraus, dass bei 0-4jährigen Kindern die kumulative Diabetes Inzidenz in der geimpften Gruppe etwas höher liegt als in der ungeimpften Geburtskohorte, es wird aber gleichzeitig angemerkt, dass für diese Unterschiede auch andere Faktoren verantwortlich hätten sein können, zumal in den anderen untersuchten Altersgruppen ein solcher Inzidenzanstieg in keiner Weise beobachtet werden konnte (Hyöty 1993). Auch diese Studie ist als epidemiologische Beobachtungsstudie mit einem Evidenzgrad von 2c / B zu bewerten.

Blom et al. hingegen sprechen in ihrer Fall-Kontroll-Studie (Evidenzgrad 3b / B) sogar von einem protektiven Effekt der MMR u./o. Masernimpfung auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1, der aber ebenfalls durch andere Studien erst weiter untersucht und bestätigt werden muss (Blom 1991).

In einem Review stellt L. Milne fest, dass weitere epidemiologische Langzeitstudien notwendig seien, um auch einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen einer Impfung und einer Jahre später auftretenden Erkrankung feststellen zu können (Milne 2000). Auch beim Diabetes mellitus als SUE nach MMR-Impfung ist es wieder einmal besonders schwierig, die Impfung als eindeutige Ursache für eine Erkrankung identifizieren zu können, da auch noch viele andere Faktoren und Lebensumstände wie z.B. virale Infektionen, Diäten, für den Körper stressige Lebenssituationen mit der Entstehung des Diabetes mellitus in Verbindung gebracht werden (Milne 2000).

Auch wenn B. Lindberg et al. aus den Ergebnissen ihrer Studie keinen Hinweis auf eine Triggerfunktion der MMR-Impfung für Autoimmunerkrankungen ableiten konnten, so scheint mir eine solche Triggerfunktion noch die wahrscheinlichste Erklärung zu sein, wenn ein Diabetes mellitus Typ 1 im zeitlichen Zusammenhang zu einer Impfung auftreten sollte (Lindberg 1999). Diesen Aspekt der Impfung als einen Stressfaktor, der einen bereits bestehenden Immundefekt in seiner Ausbildung beschleunigen kann, spricht auch B. Pawlowski an und gehört noch genauer erforscht (Pawlowski 1991).

Zusammenfassend soll zu diesem Kapitel noch einmal betont werden, dass den neuesten Studienergebnissen zufolge, wie auch die Ergebnisse eines Workshops 1998 in Boston und die Reviews zu diesem Thema unterstreichen, von einem Kausalzusammenhang zwischen der MMR-Impfung und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 nicht ausgegangen werden kann (Hiltunen 1999; The Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel 1999; Milne 2000).

Ein Kind wegen der Befürchtung, es könne nach der MMR-Impfung einen Diabetes Typ 1 entwickeln, nicht gegen Masern, Mumps und Röteln impfen zu lassen, wäre nicht gerechtfertigt.

## **9.7. MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Der Zusammenhang zwischen Masernexposition und Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit wird schon längere Zeit diskutiert.

So deutet A.Ekbom et al. 1994 in einer schwedischen Studie darauf hin, dass zwischen Masernexposition und chronisch entzündlichen Darmkrankheiten eine kausale Beziehung besteht, und zwar v.a. dann, wenn der Kontakt mit dem Masernvirus sehr früh, z.B. noch im letzten Trimenon der Schwangerschaft, stattfindet (Ekbom 1994).

Thompson NP et al. beschäftigten sich 1995 mit der gleichen Fragestellung und führten dazu eine Fall-Kontroll-Studie an 2522 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmkrankheit und 2379 Kontrollen im Rahmen einer Fragebogenaktion durch (Thompson 1995b). Die Ergebnisse der schwedischen Studie konnten zwar nicht bestätigt werden, ein Zusammenhang zwischen relativ früher Masernexposition und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen allerdings auch nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Diskussion um mögliche kausale Zusammenhänge geht es jetzt auch um die Frage, ob vielleicht nicht nur das Masernvirus, sondern auch das attenuierte Impfvirus bei der Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmkrankheiten eine Rolle spielt.

Im Folgenden sollen verschiedene Studien und ihre Ergebnisse zu diesem Thema vorgestellt werden.

### **9.7.1. Studienergebnisse**

#### **1995: Thompson et al.**

In einer britischen prospektiven Kohortenstudie wurden 3545 Personen, die 1964 eine Lebendmasernimpfung erhielten, mit einer ungeimpften Kontrollgruppe von 11407 Personen und mit ihren Partnern (2541 Personen) bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Masernimpfung und chronisch entzündlichen Darmkrankheiten verglichen (Thompson 1995a).

Im Vergleich zur ungeimpften Kontrollgruppe bestand für die geimpfte Gruppe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines M.Crohn (RR=3.01; 95%KI: 1.45-6.23) sowie für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa (RR=2.53; 95%KI: 1.15-5.58). 14 Personen erkrankten an M. Crohn, 11 Personen an Colitis ulcerosa, was einer Häufigkeit von 7.09/1000 für chronisch entzündliche Darmerkrankungen gesamt entspricht.

Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich der Entstehung einer Zöliakie.

Diese Studie stellt die Hypothese auf, dass die Masernimpfung nicht nur bei der Entstehung des M. Crohn, sondern auch bei der einer Colitis ulcerosa eine ursächliche Rolle spielt, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass in dieser Studie zwar eine Assoziation hergestellt wurde, eine kausale Beziehung jedoch nicht bewiesen wurde.

Allerdings wurden die Ergebnisse dieser Studie u.a. in Frage gestellt, weil

- eine Gruppe mit unterschiedlichen Risikofaktoren für die Ausbildung von chronisch entzündlichen Darmkrankheiten ( Alter, Wohnort...) untersucht wurde,
- die Inzidenz des M.Crohn bereits vor Einführung des Masernimpfstoffes anstieg,
- noch keine virusspezifische Nukleinsäure im Darmgewebe gefunden wurde und damit ein möglicher Zusammenhang noch nicht bewiesen ist (Farrington 1995; Hermon-Taylor 1995; Minor 1995; Patriarca 1995).

#### **1997: M.Feeny et al.**

Im Rahmen dieser britischen Fall-Kontroll-Studie wurden 140 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmkrankheit ( 56,4% mit Lebendmasernimpfstoff geimpft) mit 280 Kontrollpersonen (57,1% geimpft) verglichen (Feeney 1997). Die odds ratio der Masernimpfung betrug bei Patienten mit M.Crohn 1.08, bei Patienten mit Colitis ulcerosa 0.84 (odds ratio für chronisch entzündliche Darmerkrankung zusammen:0.97). Ein Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Masernimpfung wird in dieser Studie nicht festgestellt, was auch in einer anderen Fall-Kontroll-Studie von 1997 bestätigt wird.

#### **1998: AJ Wakefield et al.**

Die Briten Wakefield et al.. untersuchten 12 Kinder mit einem Krankheitsbild, das sich aus chronischer Enterocolitis und geistigen Entwicklungsstörungen bzw. Entwicklungsstopp zusammensetzt (Wakefield 1998).

Jedes dieser 12 Kinder zeigte Darmschleimhautveränderungen wie lymphoid noduläre Hyperplasie oder aphthoide Ulzerationen.

In welchem Zeitraum nach der Masernimpfung erste Symptome einer chronischen Enterocolitis auftraten wird nicht angegeben. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten erster Verhaltensauffälligkeiten wurde mit 6.3 Tagen nach Impfung angegeben (s.a. 9.8. MMR-Impfung und Autismus)

Auch wenn diese Studie noch keinen direkten Beweis für einen kausalen Zusammenhang erbringt, so führte sie doch zu heftigen Diskussionen in der medizinischen Fachliteratur.

So wird Wakefield z.B. vorgeworfen, bereits eine bewusste Patientenauswahl für seine Studie getroffen zu haben (Walker 1998). Außerdem wird darauf hingewiesen, dass die Kinder dieser Studie möglicherweise noch mit einem Impfstoff geimpft wurden, der wegen möglichen Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurde (Kiln 1998).

Folgende weitere Kritikpunkte an den Studienergebnissen von Wakefield et al. werden angeführt:

- Hunderte Millionen Menschen wurden mit dem Impfstoff geimpft ohne chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu entwickeln.
- Es wird nicht berichtet, dass im Darm, Gehirn oder aber in irgendeinem anderen Gewebe das Impfvirus gefunden wurde.
- Viele Krankheiten werden erst im Laufe der ersten Lebensjahre sichtbar und fallen dann oft zufällig mit dem Zeitpunkt der Impfung zusammen - eine Überlegung, die natürlich auch bei den anderen möglichen Kausalbeziehungen zwischen Impfung und schweren unerwünschten Ereignissen anzustellen ist (Chen 1998).

#### **1998 M A Afzal et al.**

In einer experimentellen Studie aus dem UK untersuchen Afzal et al. 30 Patienten mit M. Crohn, die alle Kontakt mit dem Wildmasernvirus oder dem Impfvirus hatten (Afzal 1998). Bei keinem dieser 30 Patienten konnten weder in Lymphozyten noch in Kolonbiopsiepräparaten masernspezifische DNA-Fragmente gefunden werden.

**1998: H. Peltola et al.**

In dieser finnischen Fallbericht-Studie über 14 Jahre werden 3 Millionen Impfdosen im Rahmen einer Zweifachimpfung gegeben (Peltola 1998). Es wird über 31 Kinder berichtet, die nach der Impfung (20h bis 2 Wochen nachher) gastrointestinale Symptome entwickelten (Durchfall zusammen mit Erbrechen bei 17 Kindern, Gingivostomatitis bei 7 Kindern, Erbrechen allein bei 5 Kindern, Bauchschmerzen bei 2 Kindern), die sich allerdings nur als leichte Erkrankungen zeigten. Das Follow up bei diesen Kindern war unterschiedlich lang; die Zeitspanne vom Auftreten der gastrointestinalen Symptome bis zum Gesundheitscheck-up betrug 1 Jahr 4 Monate bis zu 15 Jahren 1 Monat.

In dieser Studie wird kein Beweis gefunden, der Wakefields Hypothese eines Kausalzusammenhanges zwischen Masernimpfung und CED unterstützen könnte.

**1998: R G Pebody et al.**

Pebody zeigt anhand des finnischen Registers für die M. Crohn Inzidenz von 1986-1992, dass bei gleichzeitig steigender Durchimpfungsrate gegen Masern die Häufigkeit des M.Crohn nicht angestiegen ist (Pebody 1998).

Auch wenn mit dieser epidemiologischen Beobachtungsstudie ein möglicher Zusammenhang zwischen Masernimpfung und der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen natürlich nicht ausgeschlossen werden kann, so würde man aber wohl eher einen Anstieg der M. Crohn Fälle erwarten, wenn die Masernimpfung in der Ätiologie des M.Crohns diese Rolle spielen würde.

**1998: E Miller et al.**

Auch in England wurde anhand eines Registers für die M. Crohn Inzidenz (1992-1996) festgestellt, dass die Masernzweitimpfung die Inzidenz des M. Crohn nicht erhöht (Miller 1998).

**2000: D L Morris et al.**

Diese britische Kohortenstudie umfasst eine Gruppe von 7319 Personen, die in der ersten Aprilwoche (5.-11. April) 1970 geboren wurde (Morris 2000). 4431 Studienteilnehmer (61%) gaben an, bis zum Alter von 5 Jahren mit monovalentem Masernimpfstoff geimpft worden zu sein.

1996 wurde dann das Auftreten von M. Crohn und Colitis ulcerosa erfasst. Ein Kausalzusammenhang konnte weder zwischen Masernimpfung und M.Crohn, noch zwischen Masernimpfung und Colitis ulcerosa hergestellt werden.

So beträgt für die 4431 geimpften Studienteilnehmer die OR für die Entwicklung eines M.Crohn 0.67 (95% KI: 0.27-1.63) , einer Colitis ulcerosa 0.57 (95% KI: 0.20-1.61) und für die Entwicklung einer CED gesamt 0.62 (95%KI: 0.3-1.2)

Allerdings scheint das Risiko für die Entwicklung eines M.Crohn ( nicht einer Colitis ulcerosa!) mit steigendem Alter des Impflings zuzunehmen. Dies wurde bei einer Aufsplitterung des Impfzeitpunktes in (<2 Jahre, 2 Jahre, 3 Jahre, >4 Jahre) deutlich. Definitive Schlussfolgerungen sind jedoch nicht möglich, weil zu wenig Kinder zum Zeitpunkt der Impfung älter als 2 Jahre alt waren.

### **2001: R L Davis et al.**

In dieser Fall-Kontroll-Studie mit Daten aus dem „Vaccine Safety Datalink“ Projekt wird der Einfluss der MMR/MCV-Impfung und auch des Impfzeitpunktes auf die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung untersucht (Davis 2001). 142 Personen mit CED ( 75 Personen mit M.Crohn, 67 Personen mit Colitis ulcerosa) wurden 432 Kontrollpersonen, die ebenfalls an CED leiden, gegenübergestellt. Die Durchimpfungsrate der Probanden entspricht dabei in etwa der der Kontrollgruppe. Diese Studie zeigt, dass die Masernimpfung das Risiko für die Entwicklung chronischer entzündlicher Darmerkrankungen nicht erhöht. So ergeben sich für die MMR-Impfung folgende Wahrscheinlichkeiten: OR=0.4 (95%KI: 0.08-2.0) für die Entwicklung eines M. Crohn, OR=0.8 (95%KI: 0.18-3.56) für die einer Colitis ulcerosa und OR=0.59 (95%KI: 0.21-1.68) für die einer CED gesamt.

Auch spielt der Impfzeitpunkt hinsichtlich des Risikos, später eine CED auszubilden keine Rolle. Ein später Impfzeitpunkt im Alter von über 18 Monaten scheint das Risiko für CED sogar zu erniedrigen: OR= 0.16; 95%KI: 0.04-0.68 ( Im Vergleich dazu die OR für einen früheren Impfzeitpunkt X: X<12Mo: OR=0.61; 95%KI: 0.15-2.45. X=12-18Mo: OR=0.86; 95%KI: 0.28-2.59). Dieser protektive Effekt eines späten Impfzeitpunktes im Alter von über 18 Monaten gehört noch weiter untersucht, wie auch die Diskrepanz zum Ergebnis der Studie von Morris et al. zeigt.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass in dieser Studie keine Anhaltspunkte dafür gefunden wurden, dass die Masernimpfung das Risiko für chronisch

entzündliche Darmerkrankungen erhöht, und zwar weder das Kurz- noch Langzeitrisko.

Unterschiedliche Forschungsergebnisse darüber, ob Masernviruspartikel und RNA im Gewebe von Patienten mit M.Crohn und Colitis Ulcerosa nachweisbar sind, stellen den möglichen Kausalzusammenhang zwischen Masernimpfung und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiter in Frage. So berichten z.B. Kawashima et al., in 1 von 8 Fällen von M.Crohn und 1 von 3 Fällen von Colitis ulcerosa Masern Genom RNA in peripheren mononukleären Zellen gefunden zu haben, während es Iizuka et al. nicht gelang Masernvirusgenom oder -antigen im Gewebe des Gastrointestinaltraktes von Patienten mit CED zu finden (Iizuka 2000; Kawashima 2000).

### 8.7.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang MMR-Impfung und CED sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und CED sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>	Thompson, 1995	2b / B	Morris, 2000	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>			Feeny, 1997 Davis, 2001	3b / B
<i>Querschnittsstudien</i>				
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>			Pebody, 1998 Miller, 1998	2c / B
<i>Fallberichte/Fallserien</i>	Wakefield, 1998	4 / C	Peltola, 1998	4 / C
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>			Afzal, 1998	n.a.

Tabelle 44a: Einteilung der Studien zu „Masern/MMR -Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Methode</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>Anzahl der Kontrollen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>OR/RR (95%KI) 1. M. Crohn 2. Colitis ulcerosa 3. CED gesamt</b>	<b>Bemerkung</b>
1995	Thompson (Thompson 1995a)	Prospektive Kohortenstudie	2b / B	3545 (geimpft)	11407 (ungeimpft) +2541 (Partner der Probanden)	Mögliche Assoziation zwischen Masernimpfung und CED festgestellt	1: RR= 3.01 (1.45- 6.23) 2. RR=2.53 (1.15-5.58)	Ergebnisse der Studie werden in Frage gestellt
1997	Feeny (Feeney 1997)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	140 Patienten mit CED (56.4% geimpft)	280 (57.1% geimpft)	kein Zusammenhang zwischen Masernimpfung und CED festgestellt	1: OR=1.08 (0.62-1.88) 2: OR=0.84 (0.44-1.58)	

							3: OR=0.97 (0.64-1.47)	
1998	Wakefield (Wakefield 1998)	Fallserie  ( Kinder mit chronischer Enterocolitis und geistigem Entwicklungsstopp)	4 / C	12		<u>Bei 8 der 12 Kinder:</u> zeitlicher Zusammenhang zwischen MMR- Immunsierung und Enterocolitis + geistigem Entwicklungsstopp <u>Bei einem Kind:</u> zeitlicher Zusammenhang zwischen Maserninfektion und Enterocolitis + geistigem Entwicklungsstopp		- Kein direkter Kausalzusammenhang bewiesen - Scharfe Kritik an der Studienführung - sehr geringe Fallzahl-> nur wenig aussagekräftig
1998	Afzal (Afzal 1998)	Experimentelle Studie	n.a.	30 M. Crohn Patienten, die alle Kontakt mit Wildmasernvirus oder Impfvirus hatten		Bei keinem der 30 Patienten wurden weder in Lymphozyten noch in Kolonbiopsiepräparate n masernspezifische DNA-Fragmente gefunden		
1998	Peltola (Peltola 1998)	Fallberichte	4 / C	3 Mio. Impfdosen	-	31 Kinder mit leichten gastrointestinalen Symptomen nach der Impfung		Kein Beweis für Kausalzusammenhang
1998	Pebody (Pebody 1998)	Vergleich: M. Crohn Inzidenz von 1986-92 mit Masern- Durchimpfungsrate  Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B			Häufigkeit von M.Crohn auch bei steigender Masern- Durchimpfungsrate <i>nicht</i> angestiegen		
1998	Miller (Miller 1998)	Auswertung des Inzidenz-Registers für M.Crohn von 1992-1996	2c / B			Masernzweitimpfung erhöht Inzidenz des M.Crohn <i>nicht</i>		

		Epidemiologische Beobachtungsstudie						
2000	Morris (Morris 2000)	Kohortenstudie	2b / B	4431 geimpft	7319 nicht geimpft	Kein Zusammenhang zwischen Masernimpfung und CED festgestellt; Allerdings scheint sich mit dem Alter bei der Impfung auch das Risiko für die Entwicklung eines M. Crohn zu erhöhen	<ol style="list-style-type: none"> <li>OR= 0.67 (0.27-1.63)</li> <li>OR= 0.57 (0.20-1.61)</li> <li>OR= 0.62 (0.3-1.2)</li> </ol>	Eine der größten Studien zu diesem Thema;
2001	Davis (Davis 2001)	Fall-Kontroll-Studie	3b / B	<p>142 Personen mit CED, davon 75 mit M. Crohn und 67 mit Colitis ulcerosa</p> <p>geimpft: mit MMR: 94 Personen (66%)</p> <p>MCV:38 Personen (27%)</p> <p>Nicht geimpft: 10 Personen (7%)</p>	<p>432 Personen mit CED</p> <p>geimpft: mit MMR: 300 Personen (69%)</p> <p>MCV: 109 Personen (25%)</p> <p>Nicht geimpft: 23 Personen (5%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kein erhöhtes Risiko für CED nach Masernimpfung</li> <li>- kein erhöhtes Risiko für CED nach Masernimpfung, egal zu welchem Zeitpunkt X geimpft wurde</li> </ul>	<p>Für MMR-Impfung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>OR= 0.4 (0.08-2.0)</li> <li>OR=0.8 (0.18-3.56)</li> <li>OR=0.59 (0.21-1.68)</li> </ol> <p>für MMR-Impfung:</p> <p>X&lt;12Mo: OR=0.61 (0.15-2.45)</p> <p>X=12-18Mo: OR=0.86 (0.28-2.59)</p> <p>X&gt;18 Mo OR=0.16 (0.04-0.68)</p>	Daten aus dem „Vaccine Safety Datalink“ Projekt

Tabelle 44b: Studienergebnisse: Masern/MMR -Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

### 9.7.3. Diskussion

Betrachtet man die Studien der letzten Jahre, die versuchen, einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Masernimpfung und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu beweisen bzw. auszuschließen, so fällt auf, dass lediglich zwei der oben aufgeführten Studien eine positive Korrelation zwischen Masernimpfung und M.Crohn/Colitis ulcerosa aus ihren Forschungsergebnissen ableiten können, wobei die Fallserie von Wakefield et al. mit einem Evidenzgrad von 4 / C nicht besonders aussagekräftig sein kann (Thompson 1995a; Wakefield 1998). Geschmälert wird die Beweisführung von Thompson und Wakefield einerseits durch die oben angeführte Kritik und die Vorwürfe bezüglich ihrer Studiendurchführung, andererseits natürlich durch die Ergebnisse der anderen Studien (Evidenzgrade zwischen 2b / B und 4 / C) und Forschungsprojekte, die die Erkenntnisse von Thompson und Wakefield nicht bestätigen können bzw. stichhaltige Beweise gegen einen solchen Kausalzusammenhang vorbringen 2000 (Feeney 1997; Miller 1998; Pebody 1998; Peltola 1998; Morris 2000; Davis 2001). Allerdings ist wohl keine der hier genannten Studien aussagekräftig genug, hierzu wäre eine große prospektive Studie mit einer ungeimpften Kontrollgruppe notwendig, die allerdings ethisch kaum vertretbar ist. Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bzw. die Frage, welche Rolle der Masernimpfung hierbei zukommt, wird wohl auch in Zukunft noch genauer untersucht werden müssen. Von einem direkten Kausalzusammenhang zwischen Masernimpfung und der Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kann den neuesten Studien nach nicht mehr ausgegangen werden.

Vergleicht man die Häufigkeit möglicher schwerwiegender Komplikationen (s.a. 9.2.3.) mit dem, - wenn überhaupt dann nur minimalen - Risiko der Entwicklung eines M.Crohn oder Colitis ulcerosa nach einer Masernimpfung, so ist der Nutzen dieser Impfung wohl unübersehbar. Auf keinen Fall darf eine bisher nicht bewiesene Vermutung -Masernimpfung führt vielleicht zu CED- die allgemeinen Impfempfehlungen der STIKO ändern und damit die angestrebte wichtige Masernelimination bis 2007 gefährden (Gerike 2000).

## **9.8. MMR-Impfung und Autismus**

Die Zahl der Autismus-Diagnosen bei Kindern zwischen 3 und 10 Jahren hat sich einer amerikanischen bevölkerungsbasierten Studie nach seit Mitte der 80er-Jahre in den USA verzehnfacht (Impf-Report 2003). Allerdings konnte nicht ganz ausgeschlossen werden, dass dieser Anstieg auf verbesserte Diagnosekriterien und auch einer gesteigerten Aufmerksamkeit zurückzuführen ist.

Die Diskussion um einen möglichen Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und Autismus wurde v.a. durch eine Studie von Wakefield begonnen, die bereits im vorausgegangenen Kapitel 8.6. „MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ dargelegt wurde und auch im Folgenden noch einmal aufgeführt wird (Wakefield 1998). Nach Veröffentlichung der Ergebnisse kam es in England zu einem starken Rückgang der Impfraten, die Akzeptanz der MMR-Impfung bei der Bevölkerung sank (Impfschaden.info ).

Im Folgenden werden die Studien, die sich mit der Frage eines möglichen Kausalzusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus beschäftigen, vorgestellt.

### **9.8.1. Studienergebnisse**

#### **1998: A J Wakefield et al.**

Diese Studie wurde bereits im Zusammenhang MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen beschrieben (Wakefield 1998). Wakefield untersucht darin den möglichen Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und einem Krankheitsbild, das sich aus Darmfunktionsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten zusammensetzt, wobei eventuell der intestinalen Dysfunktion eine ursächliche Rolle bei der Entstehung des geistigen Entwicklungsstopps zuteil wird.

Berichtet wird in dieser Studie von 12 Kindern, die nach zunächst normaler geistiger Entwicklung erworbene Fähigkeiten wieder verloren, verbunden mit gastrointestinalen Symptomen und Schleimhautveränderungen. Bei 8 der 12 Kinder wurde von den Eltern bzw. dem Arzt der Entwicklungsrückschritt im Zusammenhang mit der MMR-Impfung gesehen. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten erster Symptome wurde dabei mit 6.3 Tagen angegeben. Als Verhaltensauffälligkeiten wurden

beschrieben: Autismus (9 Kinder), disintegrative Psychose (1 Kind) und Impfenzephalitis (2 Kinder).

Am Ende der Studie wird noch notiert, dass inzwischen weitere 40 Patienten untersucht wurden, von denen 39 diese Krankheitskombination aufwiesen.

Ein direkter Kausalzusammenhang Impfung-Autismus wurde in dieser Studie natürlich nicht bewiesen, aber es wurde auf eine mögliche Assoziation zwischen chronischer Enterocolitis und Verhaltensänderungen beschrieben, wobei das Krankheitsbild in den meisten Fällen nach MMR-Impfung auftrat.

Bereits im Kapitel MMR-Impfung-CED wurde bemerkt, dass diese Studie viel Aufsehen in der Öffentlichkeit erlangte und von Fachkreisen scharf kritisiert wurde. Einige Kritikpunkte wurden bereits in diesem Kapitel besprochen; weitere, die sich v.a. auf die Vermutung, MMR-Impfung spiele eine Rolle in der Ätiologie des Autismus, beziehen, sollen im Folgenden noch aufgeführt werden.

Die Hauptsorge der Kritiker besteht v.a. darin, dass durch die Publikation dieser Studie und das dadurch entstandene Aufsehen in der Öffentlichkeit die Akzeptanz der MMR-Impfung seitens der Eltern stark zurückgeht und die Durchimpfungsraten dadurch fallen (Beale 1998; Black 1998; Lee 1998; Nicoll 1998; O'Brien 1998; Akobeng 1999; DeStefano and Chen 1999). Außerdem wird angemerkt, dass Autismus eine Vielzahl von möglichen Auslösern besitzt, u.a. eine streng genetische Komponente, die wahrscheinlich bereits in der Embryonalentwicklung zu neurologischen Defekten führt (DeStefano 1999). Einen eindeutigen Zusammenhang zur MMR-Impfung nachzuweisen erscheint damit unmöglich.

Auf eine wichtige Tatsache wird ebenfalls hingewiesen. Die Diagnose Autismus wird nicht gleich bei Geburt gestellt, sondern meistens im Laufe des zweiten Lebensjahres (19.-24. Lebensmonat) (Nicoll 1998; Fombonne 1999). Da die erste MMR-Impfung ebenfalls im 2. Lebensjahr erfolgt, ist nur logisch, dass die Impfung und die Diagnosestellung Autismus häufig in einem zeitlichen Zusammenhang stehen und damit auch, bei der Suche nach einem Auslöser der Erkrankung, ein Kausalzusammenhang angenommen wird. Dem Journal "The Lancet", Veröffentlicher der Wakefield Studie wurde vorgeworfen, durch diesen Beitrag die Öffentlichkeit aufzuwiegeln und die Impfakzeptanz der Eltern negativ zu beeinflussen und damit die angestrebte Masernelimination zu gefährden (Walker 1998). Natürlich ist es schwierig zu entscheiden, ob man solche nicht bewiesenen Vermutungen

veröffentlichen oder sie zurückhalten soll. Der Herausgeber zweifelt jedenfalls nicht an der Richtigkeit seiner Entscheidung, und es gibt ja auch ein paar Stimmen, die Wakefields Studie nicht von Grund auf kritisieren, wie z.B. der Beitrag eines Kinderarztes zeigt, der ebenfalls zumindest einen Zusammenhang zwischen Darmfunktionsstörungen und Autismus sieht (Lindley 1998; Tettenborn 1998).

#### **1998: H Peltola et al.**

Auch diese Studie wurde im Kapitel MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen schon besprochen (Peltola 1998).

In dieser prospektiven Studie wurden über 14 Jahre (1982-1996) ca. 3 Mio. Impfdosen im Rahmen einer MMR-Zweifachimmunisierung verabreicht. Keines der geimpften Kinder entwickelte autistische Züge. Die Hypothese, dass MMR-Impfung bei der Entstehung von Verhaltensstörungen im Sinne eines Autismus möglicherweise eine Rolle spiele, kann durch diese Studie also in keiner Weise bestätigt werden.

#### **1999: B Taylor et al.**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus herauszufinden untersuchen die Briten Taylor et al. in ihrer Studie 498 seit 1979 geborene autistische Kinder, und zwar 261 mit Kern-Autismus, 166 mit atypischem Autismus und 71 mit dem Asperger-Syndrom (Taylor 1999).

Taylor kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Anzahl der Autismus-Fälle steigt seit 1979 stetig an. Allerdings findet man keinen plötzlichen Anstieg nach Einführung der MMR-Impfung 1988. Bei einem Kausalzusammenhang würde man eine deutliche Beeinflussung der Autismus-Inzidenz erwarten. Außerdem bleiben die Impfraten gleich, während die Inzidenz der Autismusfälle weiter ansteigt.
2. Taylor untersuchte auch das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnose Autismus in Abhängigkeit von der Impfung. Es gab keinen Altersunterschied zwischen geimpften und ungeimpften Kindern. Auch war der Diagnosezeitpunkt nicht davon abhängig, ob die Impfung vor oder nach dem 18. Lebensmonat stattfand.
3. Die Durchimpfungsrate bei den autistischen Kindern entspricht ungefähr der in der Gesamtpopulation.

4. Als Zeitpunkt erster elterlicher Besorgnis bei Kindern mit Kern- und atypischem Autismus wird vermehrt 6 Monate nach der Impfung angegeben, was aber mehr als Artefakt zu werten ist, bedingt durch die Schwierigkeit, den Beginn der Erkrankung zeitlich exakt festzulegen.

In Taylors Studie gibt es also keinen Anhaltspunkt dafür, dass die MMR-Impfung die Entstehung eines Autismus irgendwie beeinflusst.

Taylor weist ebenfalls darauf hin, dass erste Anzeichen autistischen Krankheitsbildes meistens im Alter von 18-19 Monaten bemerkbar sind und damit eine starke zeitliche Koinzidenz zur Impfung besteht.

Im Anschluss an diese Studie soll auf Folgendes hingewiesen werden, was auch für die nachfolgenden Studien relevant ist: In der Studie von Taylor et al. wird beschrieben, dass die Autismus-Fälle seit 1979 stetig ansteigen. Vielleicht aber steigt die Zahl der Autismus-Fälle auch nur dadurch, weil die diagnostischen Möglichkeiten besser geworden sind (Halsey 2001).

#### **2000: A Patja et al.**

In dieser finnischen Studie wurden seit Einführung der MMR-Impfung 1982 unerwünschte Ereignisse nach Impfungen bis 1996, also über einen Zeitraum von 14 Jahren, gesammelt (Patja 2000). In diesen 14 Jahren erhielten 1.8 Mio. Kinder fast 3 Mio. MMR-Impfungen.

Es wurden 173 schwere unerwünschte Ereignisse nach MMR-Impfung gemeldet, allerdings kein Autismus-Fall.

So lässt auch diese Studie keinen Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus erkennen.

#### **2001: J A Kaye et al.**

Diese epidemiologische Beobachtungsstudie aus den USA befasst sich mit zwei verschiedenen Kohorten: Zum einen mit 305 Kindern bis zu 12 Jahren, bei denen zwischen 1988 und 1999 Autismus diagnostiziert wurde (Kaye 2001). Außerdem untersuchte Kaye noch, um einen möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus besser feststellen zu können, 114 Jungen ( geboren zwischen 1988 und 1993 ), bei denen im Alter von 2-5 Jahren, also 1990-1999, die Diagnose Autismus gestellt wurde.

In der Gruppe der 305 Kinder ist ein deutlicher Anstieg der Autismus-Inzidenz zu beobachten. So ist im Zeitraum zwischen 1988 und 1993 die Inzidenz um das 7fache angestiegen.

Die zweite Gruppe ( 114 Jungen, geboren zwischen 1988 und 1993) wurde hinsichtlich des Autismusrisikos untersucht. Das Risiko, einen Autismus zu entwickeln ist in dieser Gruppe von 1988 bis 1993 um das 4fache angestiegen.

Die Prävalenz der MMR-Impfung blieb jedoch in beiden Gruppen über die Jahre konstant bei ca. 95%.

Bei so gleichbleibenden Durchimpfungsraten kann die MMR-Impfung keine Erklärung für den schnellen Anstieg der Autismus-Fälle sein; ein Kausalzusammenhang zwischen der MMR-Impfung und der Entstehung eines Autismus kann auch dieser Studie nach nicht angenommen werden.

Auch diese Studie kann einen Kausalzusammenhang nicht eindeutig ausschließen, wie auch einige kritische Stimmen zu dieser Studie zeigen (Edwardes 2001; Smeeth 2001; Yazbak 2001).

#### **2001: L Dales et al.**

Dales et al. aus den USA untersuchen in dieser epidemiologischen Beobachtungsstudie die Daten autistischer Kinder, die zwischen 1980 und 1984 geboren wurden, und vergleicht sie mit den MMR-Durchimpfungsraten der in diesem Zeitraum geborenen Kinder, und zwar die Durchimpfungsraten mit 17 und mit 24 Monaten (Dales 2001).

Während die Durchimpfungsraten sowohl mit 17 als auch mit 24 Monaten nahezu unverändert blieben, zeigte sich doch ein deutlicher Anstieg der Autismus-Inzidenz (relativer Zuwachs: 373%).

Ein Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus ist auch diesen Ergebnissen nach nicht zu erkennen, müssten doch bei einer kausalen Beziehung die Kurven von Durchimpfungsraten und Autismus-Inzidenz ähnlich verlaufen.

#### **2001: C P Farrington et al.**

Diese Studie ist eine Erweiterung der Studie von Taylor et al. 1999 (Taylor 1999; Farrington 2001).

Weil die Vermutung geäußert wurde, die MMR-Impfung könne vielleicht doch in der Ätiologie des Autismus eine Rolle spielen und die Beobachtungszeiträume nach der

Impfung seien nur zu kurz um einen Kausalzusammenhang zu erkennen, wurden die Daten der Studie von 1999 auf diese Hypothese hin noch einmal untersucht.

Es wurde kein festes Beobachtungsintervall gewählt, sondern überprüft, ob die MMR-Impfung zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Impfung das Autismusrisiko erhöht. Die relative Inzidenz für die Diagnosestellung Autismus zu irgendeinem Zeitpunkt nach der MMR-Impfung wurde mit 1.06 (95%KI: 0.49, 2.30) und nach irgendeiner masernvirusenthaltenden Impfung mit 2.03 (95%KI: 0.80, 5.18) angegeben.

Damit konnte auch in dieser erweiterten Studie kein Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung bzw. einer masernvirusenthaltenden Impfung und Autismus festgestellt werden, die Ergebnisse von 1999 wurden bestätigt.

Zu keinem Zeitpunkt nach der Impfung steigt das Autismusrisiko an und auch die zweite MMR-Impfung erhöht dieses nicht.

### **2001: Fombonne et al.**

Diese britische Studie wertet Daten 3 verschiedener Gruppen aus, nämlich

- Epidemiologische Daten von 98 autistischen Kindern, die zwischen 1992 und 1995 geboren wurden. 95 Kinder wurden gegen MMR immunisiert. (Gruppe A)
- Klinische Daten von 98 ungeimpften autistischen Patienten, geboren zwischen 1954 und 1979 (Gruppe B)
- Klinische Daten von 68 autistischen Patienten, geboren zwischen 1987 und 1996, die alle MMR geimpft wurden (Gruppe C) (Fombonne 2001).

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

*1.Hypothese: Childhood development disorder (CDD) – eine Sonderform der Entwicklungsstörungen, bei der es nach 2-3 Jahren zunächst normaler Entwicklung zu schweren Verhaltensauffälligkeiten kommt – tritt häufiger auf.*

In Gruppe A erfüllt nur ein Kind die Kriterien für CDD. Die Prävalenz von CDD liegt bei 0.6/10000 Kindern (95%KI: 0.02-3.6/10000 Kindern). Es gibt keinen Beweis dafür, dass bei geimpften Kindern die Häufigkeit von CDD höher liegt als bei ungeimpften.

*2.Hypothese: Der Zeitpunkt erster elterlicher Besorgnis hat sich geändert und liegt näher am Impfzeitpunkt.*

Hinsichtlich des Zeitpunkts erster elterlicher Besorgnis gibt es keinen Unterschied zwischen den geimpften und der nicht geimpften Gruppe. So liegt der Zeitpunkt in

Gruppe A (geimpfte Kinder) bei 19.3 Monaten, in Gruppe C (geimpfte Kinder) bei 19.2 Monaten und in Gruppe B (ungeimpfte Kinder) bei 19.5 Monaten. (Ergebnisse sind nicht signifikant.)

*3. Hypothese: Die Häufigkeit von Regression bei Entwicklungsstörungen ist gestiegen.*

Ein Vergleich der Daten von Gruppe A und B zeigt, dass Regression seit Einführung der MMR-Impfung nicht häufiger auftritt, da sich die Regressionsrate in der ungeimpften Gruppe B mit 18.4% nicht signifikant von der Regressionsrate in der geimpften Gruppe A (15.6%) unterscheidet.

*4.Hypothese: Der Zeitpunkt erster elterlicher Besorgnis bei Kindern mit Regression unterscheidet sich vom Zeitpunkt bei Kindern ohne Regression und liegt näher am Impfzeitpunkt.*

In Gruppe A entdeckten Eltern autistischer Kinder mit Regression (15 Kinder) erste Anzeichen mit 19.8 Monaten im Vergleich zu 19.3 Monaten bei den 81 Kindern ohne Regression. Auch das Intervall zwischen Impfung und ersten Befürchtungen unterscheidet sich nicht zwischen Kindern mit oder ohne Regression (248 bzw. 272 Tage). Beide Ergebnisse sind nicht signifikant.

*5.Hypothese:Kinder mit Regression zeigen ein anderes Symptommuster als Kinder ohne Regression.*

Auch diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

*6.Hypothese: Kinder mit Regression zeigen häufiger gastrointestinale (GIT) Symptome.*

In Gruppe A zeigten 18.8% der Kinder GIT-Symptome. Über ein Kind mit CED wurde nicht berichtet. Kein Zusammenhang wurde gefunden zwischen GIT-Symptomen und Regression (OR=0.63; 95% KI=0.06-3.2). Nur 2 Kinder aus Gruppe A (=2.1%) zeigten sowohl Regression als auch GIT-Symptomatik.

Auch wenn diese Studie aufgrund der Teilnehmerzahl in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist, so deuten die Ergebnisse auf keinen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus, bzw. auf eine MMR induzierte sog. „autistic enterocolitis“ hin.

**2002: A Mäkelä et al.**

Mäkelä et al. erfassen in dieser finnischen retrospektiven Studie die Daten von 535 544 Kindern zwischen 1 und 7 Jahren, die im Zeitraum von November 1982 bis Juni 1986 gegen MMR geimpft wurden (Mäkelä 2002). Neben dem Auftreten von neurologischen Erkrankungen in einem kurzen zeitlichen Intervall zur Impfung (Meningitis, Enzephalitis) wurden auch die aufgetretenen Autismusfälle erfasst. Bei 309 Impfungen wurde die Diagnose Autismus gestellt. Der Zeitraum zwischen der Impfung und dem Krankenhausaufenthalt wegen dieser Diagnose variierte von 3 Tagen bis 12 Jahren 5 Monaten; ein Intervall mit einer Häufung der Autismusfälle konnte nicht festgestellt werden. Keines dieser Kinder wurde außerdem wegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in einem Krankenhaus vorstellig.

Die Daten dieser Studie sprechen gegen einen Kausalzusammenhang zwischen der MMR-Impfung und Autismus.

**2002: K M Madsen et al.**

Madsen et al. schließen in ihre retrospektive Kohortenstudie alle Kinder ein, die im Zeitraum vom 1. Januar 1991 – 31. Dezember 1998 in Dänemark geboren wurden (Madsen 2002). Von diesen insgesamt 537 303 Kindern erhielten 440 655 (=82%) mit durchschnittlich 17 Monaten die MMR-Impfung, 98.5% der Kinder wurden vor dem 3. Lebensjahr geimpft. Die Diagnose Autismus wurde bei 316 Kindern (53 Kinder ohne Impfung) gestellt, bei 422 Kindern (77 Kinder ohne Impfung) wurde eine Erkrankung aus dem autistischen Spektrum diagnostiziert. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 4 Jahre 3 Monate für Autismus und 5 Jahre 3 Monate für andere Erkrankungen aus dem autistischen Spektrum.

Das relative Risiko für geimpfte Kinder an Autismus zu erkranken wurde mit  $RR=0.92$  (95%KI: 0.68-1.24) ermittelt, das relative Risiko für eine Erkrankung aus dem autistischen Spektrum betrug  $RR=0.83$  (95%KI: 0.65-1.07).

Auch das Alter zum Zeitpunkt der Impfung, das Intervall zwischen der Impfung und der Diagnosestellung sowie das Kalenderjahr, in dem die Impfung stattfand, stehen in dieser Studie in keinem Zusammenhang zum Auftreten einer autistischen Erkrankung.

Die Autoren sehen in den Ergebnissen ihrer Kohortenstudie starke Argumente gegen die Hypothese eines Kausalzusammenhanges zwischen der MMR-Impfung und Autismus.

### 9.8.2. Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

<b>Studienart</b>	<b>Studien, die für Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Autismus sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Studien, die gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Autismus sprechen</b>	<b>Evidenzgrad</b>
<i>Randomisierte Studien</i>				
<i>Kohortenstudien</i>			Fombonne, 2001 Madsen, 2002	2b / B
<i>Fall-Kontroll-Studien</i>				
<i>Querschnittsstudien</i>				
<i>Epidemiologische Beobachtungsstudien</i>			Kaye, 2001 Dales, 2001	2c / B
<i>Fallberichte/Fallserien</i>	Wakefield, 1998	4 / C	Peltola, 1998 Taylor, 1999 Patja, 2000 Farrington, 2001 Mäkelä, 2002	4 / C
<i>Experimentelle/Klinische Studien zur Belegung von biologischen Hypothesen</i>				

Tabelle 45a: Einteilung der Studie zu „MMR-Impfung und Autismus“ nach Studienart und Evidenzgrad

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Studienart</b>	<b>Evidenzgrad der Studie</b>	<b>Probanden</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Ergebnis in Zahlen</b>	<b>Bemerkung</b>
1998	Wakefield (Wakefield 1998)	Fallserie ( Kinder mit chronischer Enterocolitis und geistigem Entwicklungsstopp)	4 / C	12		Bei 8 der 12 Kinder: Zeitlicher Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Enterocolitis / geistigem Entwicklungsstopp Bei einem Kind: Zeitlicher Zusammenhang zwischen Maserninfektion und Enterocolitis / geistigem Entwicklungsstopp		- Scharfe Kritik an der Studienführung - Durch 12 Studienteilnehmer nur wenig aussagekräftig - Bewusste Auswahl der Studienteilnehmer - Zeitliche Koinzidenz der Diagnose Autismus mit der MMR-Impfung
1998	Peltola (Peltola 1998)	Fallberichte	4 / C	3 Mio. Impfdosen		Kein Kind entwickelte nach Impfung autistische Züge		Kein Anhaltspunkt für Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Entstehung eines Autismus
1999	Taylor	Fallserie	4 / C	498		1. Stetiger Anstieg der		Ebenfalls kein

	(Taylor 1999)			autistische Kinder: 261 Core-Autismus 166 atypischer Autismus 71 Aspergers Syndrom		Autismus Fälle seit 1979; kein sprunghafter Anstieg nach Einführung der MMR-Impfung 1988 2. Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: kein Unterschied ob Impfung vor oder nach dem 18.Lebensmonat oder ob keine Impfung stattgefunden hat 3. Durchimpfungsrate autistischer Kinder entspricht ungefähr der in der Gesamtpopulation 4. Auftreten erster elterlicher Sorge für Kern-und atypischen Autismus gehäuft 6 Monate nach der Impfung; wird als Artefakt angesehen		Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus festgestellt
2000	Patja (Patja 2000)	Fallberichte	4 / C	1.8Mio Impflinge 3 Mio. Impfdosen		- 173 schwere unerwünschte Ereignisse nach der Impfung - kein Kind mit Autismus		Kein Anhaltspunkt für Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus
2001	Kaye (Kaye 2001)	Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B	1. 305 Kinder bis zu 12 Jahren: Autismus diagnostiziert zwischen 1988 u. 1999  2. 114 Jungen, geboren zwischen 1988 u.		- Anstieg der Autismusfälle um das 7fache in Gruppe 1  - Anstieg des Autismusrisikos um das 4fache in Gruppe 2	-In Gruppe 1: 1988: 0.3/10000 Personenjahre 1999 :2.1/10000 Personenjahre  - In Gruppe 2: Autismusrisiko für Jungen geboren 1988: 8/10000 (95%KI=4-14)  Risiko für Jungen geboren 1993: 29/10000	

				1993: Autismus diagnostiziert im Alter von 2-5 J. (also 1990- 1999)		- Prävalenz der MMR- Impfung in diesen Zeiträumen konstant bei ca. 95%	(95%KI=20-43)	
2001	Dales (Dales 2001)	Epidemiologische Beobachtungsstudie	2c / B	Kinder geboren zwischen 1980 u. 1994, darunter autistische		- Deutlicher Anstieg der Autismus-Inzidenz zwischen 1980 und 1994	- Autismus- Inzidenz 1980: 44/100000 Geburten Inzidenz 1994: 208/100000 Geburten → relativer Anstieg um 373%	
						- Nahezu unveränderte MMR-Impfraten zwischen 1980 und 1994	- Durchimpfungsrate mit 24 Mo. 1980: 72%	
					Ergebnisse sprechen gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Autismus		1994: 82% →relativer Anstieg um 14%	
2001	Farrington (Farrington 2001)	Fallserie	4 / C	Vgl. Taylor 1999		MMR-Impfung erhöht zu <i>keinem</i> Zeitpunkt nach Impfung das Autismus- Risiko	Relative Inzidenz für Diagnosestellung Autismus zu irgendeinem Zeitpunkt Nach MMR- Impfung: 1.06 (95%KI: 0.49, 2.30)	- Erweiterte Studie von Taylor 1999 - Kein fester Beobachtungszeitraum nach Impfung festgelegt - Ergebnisse der Studie von 1999 bestätigt

							Nach MCV-Impfung: 2.03 (95%KI: 0.80, 5.18)	
2001	Fombonne (Fombonne 2001)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	Gruppe A: 96 autistische Kinder (95 geimpft) geb. 1992-1995	Gruppe B: 98 autistische Patienten (ungeimpft) geb. 1954-1979 Gruppe C: 68 autistische Patienten (geimpft) geb. 1987-1998	1. Bei geimpften Kindern Häufigkeit von childhood development disorder (CDD) nicht größer  2. Kein Unterschied im Zeitpunkt erster elterlicher Besorgnis zwischen den 3 Gruppen  3. Häufigkeit von Regression bei Entwicklungsstörung ist nicht gestiegen  4. Kein Unterschied im Zeitpunkt erster elterlicher Besorgnis bei autistischen Kindern mit oder ohne Regression  Ebenfalls kein Unterschied bezüglich des Intervalls Impfung - erste elterliche Sorge  5. Kinder mit Regression zeigen kein anderes Symptommuster  6. 18.8% der Kinder aus	1. Prävalenz von CDD in Gruppe A: 0.6/10000 Kindern (95%KI: 0.02-3.6/10000 Kindern)  2. Gruppe A: 19.3Mo Gruppe B: 19.5Mo Gruppe C: 19.2Mo  3. In Gruppe A: 15.6% In Gruppe B: 18.4%  4. In Gruppe A: bei 15 Kindern mit Regression: 19.8 Mo bei 81 Kindern ohne Regression: 19.3 Mo  bei 15 Kindern mit Regression: 248 Tage bei 81 Kindern ohne Regression: 272 Tage  6.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorgfältig geplante Studie, zwar mit nicht so großer Fallzahl, dafür aber mit Kontrollgruppe</li> <li>- Studienergebnisse deuten auf keinen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus hin</li> </ul>

						Gruppe A zeigten GIT-Symptome; kein Kind mit CED; nur 2 Kinder sowohl Regression als auch GIT-Symptome  Kein Zusammenhang zwischen GIT-Symptomatik und Regression	OR= 0.63; 95%KI=0.06-3.2)	
2002	Mäkelä	Fallberichte	4 / C	535 544 Kinder mit erhaltener MMR Impfung		309 Kinder mit Diagnose Autismus  <i>kein</i> Intervall zur Impfung, in dem sich Autismus-Fälle häufen  <i>keines</i> der Kinder mit Autismus im Krankenhaus wegen entzündlicher Darmerkrankungen  →Ergebnisse sprechen gegen Kausalzusammenhang MMR-Impfung und Autismus		Studie hauptsächlich angelegt, um neurologische Störungen, die in einem kurzen Intervall zur MMR-Impfung auftreten (Enzephalitis, Meningitis), zu erfassen
2002	Madsen (Madsen 2002)	Retrospektive Kohortenstudie	2b / B	537 303 Kinder, (geboren zwischen 01.01.1991 und 31.12.1998), davon 440 655 gegen MMR geimpft		316 Kinder mit der Diagnose Autismus , 422 Kinder mit einer anderen Erkrankung aus dem autistischen Spektrum  Kein erhöhtes relatives Risiko für geimpfte Kinder an Autismus (A) oder einer anderen Form aus dem autistischen Spektrum (ASD) zu erkranken	RR(A)=0.92 (95%KI=0.68-1.24)  RR(ASD)=0.83 (95%KI: 0.65-1.07)	Auch Alter zum Zeitpunkt der Impfung, Intervall zwischen Impfung und Diagnosestellung und Kalenderjahr, in dem Impfung stattfand ohne Zusammenhang zur Autismusentstehung

Tabelle 45b: Studienergebnisse: MMR-Impfung und Autismus

### 9.8.3. Diskussion

Die Fallserie von Wakefield ist die einzige, die von einem möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und der Entwicklung eines Autismus verbunden mit Störungen der Darmfunktionen ausgeht (Wakefield 1998). Eine Studie solchen Umfangs – Wakefield untersuchte 12 Kinder mit einem neuen Syndrom (Verhaltensauffälligkeiten/autistische Züge und intestinale Veränderungen mit GIT-Symptomen) – mit einem Evidenzgrad von lediglich 4 / C, kann wohl unmöglich einen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus beweisen oder glaubhaft machen, auch wenn inzwischen 40 weitere Patienten untersucht wurden. Dazu kommt noch, dass Autismus wie bereits angesprochen keine Erkrankung ist, deren Beginn man auf den Tag genau festlegen kann; man kann also sicherlich nicht sagen: Genau 14 Tage nach MMR-Impfung wurde mein Kind autistisch. Auch wenn Eltern als medizinische Laien vielleicht eine solche Feststellung machen, so kann diese doch sicherlich nicht in einer medizinische Studie beweisführend sein.

Anzumerken ist auch noch folgendes: In Wakefields Studie geht es ja auch um den Zusammenhang chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Autismus (siehe Kapitel MMR-Impfung und CED). Das bedeutet: Falls es irgendeinen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus gäbe, so müsste ja zuerst einmal ein Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und CED bewiesen werden können. Das Kapitel MMR-Impfung und CED zeigt, dass von einer solchen Korrelation den neuesten Studien nach nicht auszugehen ist.

Ob es allerdings einen Zusammenhang zwischen gestörter Darmfunktion und Entwicklung autistischer Züge gibt, dies zu beurteilen ist nicht Aufgabe dieser Arbeit. Dass zumindest die Möglichkeit noch diskutiert wird, zeigen Hinweise auf die bisher unveröffentlichte Studie von O`Leary, der bei 24 von 25 autistischen Kindern in Darmbiopsien Masernvirus identifizieren konnte (Iizuka 2000).

Abschließend zur Wakefield Studie bleibt zu sagen, dass es schade aber v.a. gefährlich ist, wenn die Impfakzeptanz der Eltern durch die Veröffentlichung dieser Studie in irgendeiner Weise beeinträchtigt und die Masernelimination dadurch gefährdet wird.

Es wäre unverantwortlich, die Hypothese von Wakefield et al. frei im Raum stehen zu lassen, sie nur zu verurteilen ohne einen Gegenbeweis zu erbringen.

Die Anzahl der durchgeführten Studien und der veröffentlichten Reviews sowie die Meetings (z.B. 12-13.Juni 2000: American Academy of Pediatrics ), die sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus beschäftigt haben, zeugen einerseits von der Aktualität dieses Themas, andererseits vom Verantwortungsbewusstsein, jeder möglichen SUE nach Impfung nachzugehen und die Kausalität zu hinterfragen (Shoenfeld 2000; Department of Health 2001; DeStefano 2001a; Halsey 2001; Stratton 2001).

Aber alle nach Wakefield oben aufgeführten Studien zeigen doch ganz deutlich, dass heutzutage in keiner Weise ein Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus angenommen oder sogar bewiesen werden kann. Sowohl die Ergebnisse der beiden retrospektiven Kohortenstudie von Fombonne et al. und Madsen et al. mit einem Evidenzgrad von 2b / B, als auch die beiden Querschnittsstudien von Kaye et al. und Dales et al. mit einem Evidenzgrad von 2c / B sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und der Autismusentstehung (Fombonne 2001; Madsen 2002; Kaye 2001; Dales 2001). Zu diesem Ergebnis gelangen auch die Studien, die zwar nur einen Evidenzgrad von 4 / C erreichen , jedoch eine weitaus höhere Zahl an Probanden aufweisen als die Wakefield Studie (Peltola 1998; Taylor 1999; Patja 2000; Farrington 2001; Mäkelä 2002) .

Einen 100%igen Beweis gegen einen Kausalzusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus wird man allerdings nie erbringen können, denn „ein Beweis des Negativen ist unmöglich“ (Vastag 2001).

Natürlich ist es nachzuvollziehen, wenn Eltern autistischer Kinder irgendeine Erklärung für deren „plötzlichen“ Entwicklungsrückschritt suchen. Und da die Diagnose Autismus (s.o.) meistens im gleichen Zeitraum gestellt wird wie die Impfungen stattfinden, erscheint es doch nur logisch, dass Eltern dann zwischen Impfung und Autismus nicht nur die zeitliche Koinzidenz bemerken, sondern darüber hinaus noch einen ursächlichen Zusammenhang annehmen.

Das Wissen um die zeitliche Koinzidenz einerseits und die Tatsache, dass in Studien kein Zusammenhang angenommen oder bewiesen werden konnte andererseits, sind doch ein klarer Richtungswegweiser für die uneingeschränkte ärztliche Empfehlung der MMR-Impfung.

Gerade im Kapitel MMR-Impfung und Autismus zeigt sich wieder einmal ganz deutlich, wie leicht es doch ist, mit nicht einmal besonders aussagekräftigen Fallbeschreibungen den Ruf einer Impfung zu ruinieren, wie es durch die von Wakefield vorgestellte Fallserie v.a. in der britischen Bevölkerung passiert ist, und wie schwierig im Gegensatz dazu, den Ruf selbst mit vielen Studien, die Wakefields Hypothese nicht unterstützen, wiederherzustellen (Wakefield 1998; Ashraf 2001).

## 10. Thiomersal und Autismus

Kürzlich wurde diskutiert ob der Quecksilberanteil in Impfstoffen für den Anstieg der Autismusfälle verantwortlich sein könnte.

Manche Totimpfstoffe (nicht Lebendimpfstoffe wie gegen Mumps Masern und Röteln) enthalten als Konservierungsmittel die organische Quecksilberverbindung Thiomersal (Paul-Ehrlich-Institut b). Die neurotoxische Wirkung von Quecksilber – ausreichend hoch dosiert - ist bekannt und vermutlich stärker im noch nicht vollständig entwickelten Gehirn (Nelson 2003). Für Ethyl-Quecksilber, wie es im Thiomersal enthalten ist, existiert im Gegensatz zu Methyl-Quecksilber kein aktiver Transportmechanismus durch die Blut-Hirn-Schranke, die Anreicherung und damit auch die Neurotoxizität des Ethyl-Quecksilbers im Gehirn ist damit, auch wegen der Molekülgröße, geringer als dies beim Methyl-Quecksilber der Fall ist (Nelson 2003). Die Neuropathologischen Veränderungen durch Ethyl-Quecksilber sind andere als sie beim Autismus zu finden sind, was gegen eine ursächliche Rolle thiomersalhaltiger Impfstoffe in der Entstehung des Autismus spricht. Bis jetzt gibt es keine Beweise dafür, dass Kinder, die – sei es durch thiomersalhaltige Impfstoffe oder auf irgendeine andere Weise – einer vermehrten Quecksilberbelastung ausgesetzt waren, häufiger an Autismus erkranken als Kinder ohne diese Belastung. Auch wenn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung mit thiomersalhaltigen Impfstoffen und einer Schädigung des Gehirns bislang nicht bewiesen wurde, so empfiehlt die Europäische Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) dennoch, thiomersalhaltige Impfstoffe bei Kindern durch Impfstoffe ohne Thiomersal zu ersetzen, um jedes mögliche Risiko auszuschließen (Paul-Ehrlich-Institut b). In Deutschland stehen für die vollständige Grundimmunisierung von Kindern ausreichend Impfstoffe ohne Thiomersal zur Verfügung.

## 11. Zusammenfassung

Abschließend betrachtet wird deutlich, dass den Studienergebnissen zufolge lediglich bei zwei der besprochenen schweren unerwünschten Ereignisse ein kausaler Zusammenhang zu einer vorausgegangenen Impfung angenommen werden kann.

Es handelt sich dabei um das Auftreten einer aseptischen Meningitis nach der Mumpsimpfung mit dem Stamm Urabe, sowie um die Entwicklung eines Fieberkrampfes nach der MMR-Impfung.

Für einen Kausalzusammenhang zwischen der Mumps-Impfung (Stamm Urabe) und einer aseptischen Meningitis sprechen alle 6 zu diesem Thema bearbeiteten Studien, bei denen der Stamm Urabe als Mumpskomponente angegeben wurde. In der Kohortenstudie von Miller et al., die von diesen Studien den höchsten Evidenzgrad erreicht (2b / B), beträgt die Häufigkeit einer aseptischen Meningitis nach der Mumps-Impfung 1/11000 Impfdosen. Der Stamm Urabe wurde in Deutschland wegen beobachteter Meningitis-Fälle bereits 1992 aus dem Handel genommen und durch den Stamm Jeryl Lynn, für den kein vergleichbar hohes Meningitis-Risiko bekannt ist, ersetzt (Fleckenstein 1994). Auch in den in dieser Arbeit vorgestellten Studien, in denen mit dem Stamm Jeryl Lynn geimpft wurde, war kein erhöhtes Meningitis-Risiko ersichtlich (Miller 1993; Black 1997; Usonis 1998).

Ein eindeutiges Ergebnis erbringen auch die zum Thema MMR-Impfung und Krampfanfälle durchgeführten Studien: 7(8)-14 Tage nach der MMR-Impfung besteht ein erhöhtes Risiko, einen Fieberkrampf zu entwickeln. Das höchste Relative Risiko findet sich in der Kohortenstudie von Chen et al. (Evidenzgrad 2b / B) und wird mit  $RR=3.0$  angegeben (Chen 1997). Da jedoch die Prognose des Fieberkrampfes nach der MMR-Impfung sehr gut ist, ist der Nutzen der MMR-Impfung weitaus höher als das Risiko eines möglichen Fieberkrampfes, der in den meisten Fällen ein einmaliges Ereignis bleibt.

Zu keinem einheitlichen Ergebnis gelangen die Studien, die sich mit der Frage eines erhöhten Asthma- bzw. Allergierisikos nach der Pertussis-Impfung beschäftigen, da sich in etwa gleich viele Studien für wie gegen einen derartigen Kausalzusammenhang aussprechen. Auch der Evidenzgrad der einzelnen Studien kann in diesem Falle nicht zu einer besseren Beurteilung der Studienlage beitragen, da hier sowohl bei den Studien für, als auch bei den Studien gegen einen Kausalzusammenhang eine gleichmäßige Verteilung der Evidenzgrade zu finden ist.

Nach aktueller Studienlage ist nicht auszuschließen, dass die Pertussis-Impfung in ungeklärter Weise das Asthma- oder Allergierisiko erhöht. Um diese Frage endgültig zu klären, müssen die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Für die anderen vorgestellten schweren unerwünschten Ereignisse wie SIDS nach DTP-Impfung / Polio-Impfung; Diabetes mellitus Typ 1 nach Hib-Impfung; Multiple Sklerose nach Hepatitis B-Impfung; chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Autismus und Diabetes mellitus Typ 1 nach der MMR-Impfung konnte in den Studien kein Kausalzusammenhang festgestellt werden.

Weiter beobachtet werden muss ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen hexavalenten Impfstoffen und SIDS, nachdem bei Kindern im zweiten Lebensjahr nach Verabreichung hexavalenter Impfstoffe mehr SIDS Fälle auftraten als erwartet (v. Kries 2004). Bislang wird eine unveränderte Anwendung der beiden auf dem Markt erhältlichen hexavalenten Impfstoffe von EMEA und PEI empfohlen.

Was die Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen betrifft, so empfiehlt die EMEA bei der Immunisierung von Kindern nur thiomersalfreie Produkte zu verwenden, um jedes Risiko einer möglichen, bislang unbewiesenen zerebralen Schädigung durch Thiomersal auszuschließen (Paul-Ehrlich-Institut b).

Bei der Beschäftigung mit den schweren unerwünschten Ereignissen nach Impfungen stellt sich immer wieder die Frage: Liegt eine zeitliche Koinzidenz vor, fallen also die Erkrankung und die Impfung zufällig zusammen, oder handelt es sich um einen bewiesenen Kausalzusammenhang? Gerade bei sehr seltenen Ereignissen nach einer Impfung ist diese Frage schwer zu beantworten. Häufig sind es Einzelfallberichte, die erste Hinweise auf einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Impfung und einem bestimmten Ereignis danach geben. Fundierte, aussagekräftige Studien sind wegen der erforderlichen großen Fallzahlen schwierig durchzuführen, die Beweisführung für oder gegen einen Kausalzusammenhang stützt sich nicht selten z.B. auf einen Vergleich der Anzahl der eingesetzten Impfstoffe mit der Inzidenz des untersuchten Ereignisses.

Einzelfallberichte, so wichtig sie auch sind, um eventuelle Komplikationen nach Impfungen aufzudecken und in Zukunft zu vermeiden, werden in den Medien allerdings oft verzerrt wiedergegeben. Aufgetretene Ereignisse werden der Bevölkerung oft ohne fundierte Beweise in einem kausalen Zusammenhang zu einer

vorausgegangenem Impfung präsentiert und Impfungen dadurch pauschal als ein gefährlicher, nicht vertretbarer Eingriff in die Gesundheit eines Kindes dargestellt. Gerade die „Impfgegner“ stützen sich in ihren Argumentationen nicht selten auf solche Fallberichte, lassen aber unerwähnt, wenn Studien zu einer anderen und häufig glaubwürdigeren Aussage gekommen sind. Bezeichnend ist auch, dass von Impfgegnern Studienergebnisse mit einer anderen Meinung als der ihren meist nicht anerkannt werden. Von Pharmafirmen gesponserte Studien würden nie zu einem Ergebnis gelangen, welches diesen schaden könnte, die Beweisführung dieser Studien sei demnach manipuliert und in keiner Weise aussagekräftig.

Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Impfkomplication kann nie gänzlich ausgeschlossen werden, wie bei jedem anderen Medikament. So können sicherlich nach einer Impfung unerwünschte Ereignisse auftreten, die sich in der Regel allerdings als leichte, vorübergehende Erscheinungen manifestieren. Der Verdacht auf ein schweres unerwünschtes Ereignis nach einer Impfung ist seit dem 01.01.2001 nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig. Diese Meldepflicht spiegelt das Verantwortungsbewusstsein der zuständigen Behörden wider und dient dazu, die Sicherheit von Impfstoffen auf einem hohen Niveau zu garantieren. Impfstoffe, nach deren Verwendung wiederholt der Verdacht auf ein schweres unerwünschtes Ereignis aufkommt, werden vom Markt genommen (vgl. Stamm Urabe als Mumpskomponente oder der orale Poliomyelitis-Impfstoff).

Letztendlich liegt die Entscheidung - Impfen der Kinder: ja oder nein – bei den Eltern. Deren Meinungsfindung sollte sich jedoch auf objektive Informationen stützen können. Die Bedeutung und Notwendigkeit der Prävention gefährlicher, nicht selten mit Komplikationen verbundener Krankheiten – wichtig nicht nur für jeden einzelnen, sondern auch im Sinne der Gesundheit einer Bevölkerung – sollte hervorgehoben, die Möglichkeit leichter, relativ häufig auftretender Allgemeinreaktionen und das extrem seltene Vorkommen schwerwiegender Ereignisse nicht verschwiegen werden. Diese Aufklärungsarbeit ist Aufgabe eines jeden Arztes.

Es bleibt zu hoffen, dass mit Meldungen über unerwünschte Ereignisse nach einer Impfung verantwortungsvoll umgegangen, die Frage der Kausalität in Studien ausreichend geprüft und die Bevölkerung durch voreilige Schlussfolgerungen nicht verunsichert wird, denn:

*„ Falsehood flies and the truth comes limping after;  
so that when men come to be undeceived it is too late.*

*The jest is over and the tale has had its effects. ”*

*Jonathan Swift*

(Swift 1710)

## 12. Literaturverzeichnis

- Afzal, M. A., Minor, P. D., Begley, J., Bentley, M., Armitage, E., Ghosh, S., Ferguson, A. (1998). "Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease." *Lancet* 351(9103): 646-7.
- Akobeng, A. K., Thomas, A. G. (1999). "Inflammatory bowel disease, autism, and the measles, mumps, and rubella vaccine." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28(3): 351-2.
- Anderson, H. R., Poloniecki, J. D., Strachan, D. P., Beasley, R., Bjorksten, B., Asher, M. I. (2001). "Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood." *Am J Public Health* 91(7): 1126-9.
- Ärzte Zeitung Online (1999). Noch immer wird Gefahr der Masern unterschätzt (Ärzte Zeitung, 15.11.1999),  
<http://www2.aerztezeitung.de/docs/1999/11/15/207a0103.asp?cat=>
- Arnon, S. S. (2000). Tetanus. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 878-81.
- Ascherio, A., Zhang, S. M., Hernan, M. A., Olek, M. J., Coplan, P. M., Brodovicz, K., Walker, A. M. (2001). "Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis." *N Engl J Med* 344(5): 327-32.
- Ashraf, H. (2001). "US expert group rejects link between MMR and autism." *Lancet* 357(9265): 1341.
- Aventis Pasteur MSD (2000a). "Act-HiB; Haemophilus influenzae-b-Konjugat-Impfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: August 2000.

Aventis Pasteur MSD (2000b). "Pac Merieux; Azellulärer Pertussis-Adsorbat-Impfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: April 2000.

Aventis Pasteur MSD (2001). "IPV Merieux; Inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: August 2001.

Aventis Pasteur MSD (2003a). "Masern-Impfstoff Merieux; Masern Lebendimpfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: Januar 2003.

Aventis Pasteur MSD (2003b). "Röteln-Impfstoff HDC Merieux; Röteln Lebendimpfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: März 2003.

Aventis Pasteur MSD (2004). "HBVAXPRO 5 Mikrogramm; Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff." Fachinformation der Firma Aventis Pasteur Merieux MSD; Stand: Juli 2001.

Barlow, W. E., Davis, R. L., Glasser, J. W., Rhodes, P. H., Thompson, R. S., Moolooly, J. P., Black, S. B., Shinefield, H. R., Ward, J. I., Marcy, S. M., DeStefano, F., Chen, R. T., Immanuel, V., Pearson, J. A., Vadheim, C. M., Rebolledo, V., Christakis, D., Benson, P. J., Lewis, N. (2001). "The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine." *N Engl J Med* 345(9): 656-61.

Beale, A. J. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9106): 906; discussion 908-9.

Begaud, B., Alperovitch, A. (2001). "Vaccinations and multiple sclerosis." *N Engl J Med* 344(23): 1793; discussion 1795.

- Begg, N. (1993). "Reporting of vaccine associated mumps meningitis." *Arch Dis Child* 68(4): 526.
- Belohradsky, B. H. (2000). Infektionskrankheiten. In: *Kinderheilkunde*. v. Harnack, G.-A., Koletzko, B. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Singapore, Tokyo, 2000, 11. Auflage, 239-87.
- BfArM (2003). "Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes betreffend die Umsetzung der SPC-Guideline "Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen"."  
[www.bfarm.de/de/Arzneimittel/index.php?more=SPCGuideline-Bekanntm2.php](http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/index.php?more=SPCGuideline-Bekanntm2.php).
- Black, D., Prempeh, H., Baxter, T. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9106): 905-6; discussion 908-9.
- Black, S., Shinefield, H., Ray, P., Lewis, E., Chen, R., Glasser, J., Hadler, S., Hardy, J., Rhodes, P., Swint, E., Davis, R., Thompson, R., Mullooly, J., Marcy, M., Vadheim, C., Ward, J., Rastogi, S., Wise, R. (1997). "Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles- mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project." *Pediatr Infect Dis J* 16(5): 500-3.
- Bleck, T.P. (2005). *Clostridium tetani (Tetanus)* . In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.) Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005, Sixth Edition, Volume 2, 2817-22.
- Blom, L., Nystrom, L., Dahlquist, G. (1991). "The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood." *Diabetologia* 34(3): 176-81.
- Boeddeker, K. (1999). "Kann Impfen für Kinder gefährlich sein?" *Welt am Sonntag*; 15. August 1999 33: 37.

- Bruns-Philipps, E., Schlaud, M. (2002). "Der Plötzliche Säuglingstod - Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)." <http://www.schlaud.de/dokumente/bpsd2002.pdf>: 41.
- Byard, R. W., Bourne, A. J., Burnell, R. H., Robertson, D. M. (1991). "No association between DTP vaccination and SIDS." *Med J Aust* 155(2): 135-6.
- Byard, R. W., Mackenzie, J., Beal, S. M. (1998). "SIDS and immunization rates in South Australia." *J Paediatr Child Health* 34(1): 101.
- Chen, R. T. (1999). Safety of Vaccines. In: Vaccines. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 1144-63.
- Chen, R. T., DeStefano, F. (1998). "Vaccine adverse events: causal or coincidental?" *Lancet* 351(9103): 611-2.
- Chen, R. T., Glasser, J. W., Rhodes, P. H., Davis, R. L., Barlow, W. E., Thompson, R. S., Mullooly, J. P., Black, S. B., Shinefield, H. R., Vadheim, C. M., Marcy, S. M., Ward, J. I., Wise, R. P., Wassilak, S. G., Hadler, S. C. (1997). "Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. The Vaccine Safety Datalink Team." *Pediatrics* 99(6): 765-73.
- Cherry, J. D. (2004). Measles Virus. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin, R. D., Cherry, J.D., Demmler, G. J., Kaplan, S.L. (eds.), Saunders, Philadelphia, 2004, Fifth Edition, Volume 2, 2283-304.
- Chiron Behring Vaccines (1998). "Mumpsax; attenuiertes Mumpsvirus." Fachinformation der Firma Chiron Behring Vaccines ; Stand: Oktober 1998.

Chiron Behring Vaccines (2003a). "Diphtherie-Adsorbat-Impfstoff Behring für Kinder; Diphtherie-Toxoid, adsorbiert." Fachinformation der Firma Chiron Behring Vaccines ; Stand: November 2003.

Chiron Behring Vaccines (2003b). "IPV-Virelon;Inaktivierter Poliomyelitis-Impfstoff, trivalent." Fachinformation der Firma Chiron Behring Vaccines ; Stand: November 2003.

Chiron Behring Vaccines (2003c). "Tetanol pur;Tetanus-Toxoid-Adsorbat-Impfstoff." Fachinformation der Firma Chiron Behring Vaccines; Stand: November 2003.

Classen, J. B., Classen, D.C. (1999a). "Association between type 1 diabetes and hib vaccine. Causal relation is likely." *BMJ* 319(7217): 1133.

Classen, J. B., Classen, D.C. (1999b). "Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link?" *Drug Saf* 21(5): 423-5.

Classen, J. B., Classen D.C. (1999c). "Immunization in the first month of life may explain decline in incidence of IDDM in The Netherlands." *Autoimmunity* 31(1): 43-5.

Classen, J. B., Classen, D.C. (1999d). "Public should be told that vaccines may have long term adverse effects." *BMJ* 318(7177): 193.

Classen, J. B., Classen, D. C. (2000). "Hemophilus vaccine associated with increased risk of diabetes: causality likely." *Diabetes Care* 23(6): 872-3.

Confavreux, C., Suissa, S., Saddier, P., Bourdes, V., Vukusic, S. (2001). "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group." *N Engl J Med* 344(5): 319-26.

Court, C. (1995). "Cot deaths." *BMJ* 310: 7-8.

- Dales, L., Hammer, S. J., Smith, N. J. (2001). "Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California." *JAMA* 285(9): 1183-5.
- Danne, T. (2003). "Typ 1- Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ist die häufigste Stoffwechselerkrankung." [diabetes-world.net](http://diabetes-world.net).
- Daum, R. S. (2000). *Haemophilus influenzae*. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 833-37.
- Davis, R. L., Kramarz, P., Bohlke, K., Benson, P., Thompson, R. S., Mullooly, J., Black, S., Shinefield, H., Lewis, E., Ward, J., Marcy, S. M., Eriksen, E., Destefano, F., Chen, R. (2001). "Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project." *Arch Pediatr Adolesc Med* 155(3): 354-9.
- Davis, R. L., Marcuse, E., Black, S., Shinefield, H., Givens, B., Schwalbe, J., Ray, P., Thompson, R. S., Chen, R. (1997). "MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team." *Pediatrics* 100(5): 767-71.
- Department of Health (2001). Measles, Mumps and Rubella Vaccine, <http://www.doh.gov.uk/mmr/index.html>.
- DeStefano, F. (2001a). "Vaccines and autism." *Pediatr Infect Dis J* 20(9): 887-8.
- DeStefano, F., Chen, R.T. (1999). "Negative association between MMR and autism." *Lancet* 353(9169): 1987-8.
- DeStefano, F., Mullooly, J. P., Okoro, C. A., Chen, R. T., Marcy, S. M., Ward, J. I., Vadheim, C. M., Black, S. B., Shinefield, H. R., Davis, R. L., Bohlke, K.

- (2001b). "Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus." *Pediatrics* 108(6): E112.
- Diedrich, S. (1999). Poliomyelitis. In: *Schutzimpfungen 2000*. Schmitt, H.-J., Hülße, C., Raue, W. (Hrsg.), Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Berlin, 1999, 1. Auflage, 107-15.
- Dourado, I., Cunha, S., Teixeira, M. G., Farrington, C. P., Melo, A., Lucena, R., Barreto, M. L. (2000). "Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs." *Am J Epidemiol* 151(5): 524-30.
- Durand de Bousingen, D. (2001). "Drug firm compensates patients for suspected hepatitis B vaccine failure." *Lancet* 357(9268): 1598.
- Edwardes, M., Baltzan, M. (2001). "Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and autism. Argument is too simplistic." *BMJ* 323(7305): 163; discussion 164.
- Edwards, K. M., Decker, M. D., Mortimer Jr., E. A. (1999). Pertussis Vaccine. In: *Vaccines*. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 293-344.
- Ekbom, A., Wakefield, A. J., Zack, M., Adami, H. O. (1994). "Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease." *Lancet* 344(8921): 508-10.
- Elliman, D. (1999). "Vaccination and type 1 diabetes mellitus." *BMJ* 318(7192): 1159-60.
- Elliott, R. B., Bibby, N. K., McGregor, M., Pilcher, C. C. (1998). "Childhood vaccines and the aetiology of type 1 diabetes." *Horm Res* 50: 117.
- Essery, S. D., Raza, M. W., Zorgani, A., MacKenzie, D. A., James, V. S., Weir, D. M., Busuttil, A., Hallam, N., Blackwell, C. (1999). "The protective effect of

immunisation against diphtheria, pertussis and tetanus (DPT) in relation to sudden infant death syndrome." *FEMS Immunol Med Microbiol* 25(1-2): 183-92.

Farooqi, I. S., Hopkin, J. M. (1998). "Early childhood infection and atopic disorder." *Thorax* 53(11): 927-32.

Farrington, C. P., Miller, E., Taylor, B. (2001). "MMR and autism: further evidence against a causal association." *Vaccine* 19(27): 3632-5.

Farrington, P., Miller, E. (1995). "Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease." *Lancet* 345(8961): 1362.

Farrington, P., Pugh, S., Colville, A., Flower, A., Nash, J., Morgan-Capner, P., Rush, M., Miller, E. (1995). "A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines." *Lancet* 345(8949): 567-9.

FAZ (2000). Große Lücken beim Impfschutz; Gefährdung von Erwachsenen und Jugendlichen. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*; 14.06.2000: Nr.136, Seite N1.

Feeney, M., Ciegg, A., Winwood, P., Snook, J. (1997). "A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group." *Lancet* 350(9080): 764-6.

Fescharek, R., Quast, U., Maass, G., Merkle, W., Schwarz, S. (1990). "Measles-mumps vaccination in the FRG: an empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects." *Vaccine* 8(5): 446-56.

Fleckenstein, B. (1994). "[Meningitis caused by mumps immunization--a hazard?]." *Dtsch Med Wochenschr* 119(7): 246-7.

- Fleming, P. J., Blair, P. S., Platt, M. W., Tripp, J., Smith, I. J., Golding, J., the CESDI SUDI research group (2001). "The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study." *BMJ* 322(7290): 822.
- Fombonne, E. (1999). "Are measles infections or measles immunizations linked to autism?" *J Autism Dev Disord* 29(4): 349-50.
- Fombonne, E., Chakrabarti, S. (2001). "No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism." *Pediatrics* 108(4): E58.
- Forster, J., Wintergerst, U. (2004). Virale Infektionskrankheiten, Mykoplasmen-, Chlamydien- und Rickettsieninfektionen. In: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Reinhardt, D. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio, 2004, 7. Auflage, 321-52.
- Fujinaga, T., Motegi, Y., Tamura, H., Kuroume, T. (1991). "A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccine." *Pediatr Infect Dis J* 10(3): 204-9.
- Galazka, A. M., Robertson, S. E., Kraigher, A. (1999). "Mumps and mumps vaccine: a global review." *Bull World Health Organ* 77(1): 3-14.
- Gerike, E., Tischer, A. (1999). Mumps. In: Schutzimpfungen 2000. Schmitt, H.-J., Hülße, C., Raue, W. (Hrsg.), Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Berlin, 1999, 1. Auflage, 124-29.
- Gerike, E., Tischer, A., Santibanez, S. (2000). "Elimination impfpräventabler Erkrankungen: Einschätzung der Masernsituation in Deutschland. Ergebnisse der laborgestützten Überwachung von 1990 bis 1998." *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsblatt - Gesundheitsforschung* 43(1): 11.

- Gershon, A. A. (2005). Rubella Virus (German Measles) . In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.), Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005, Sixth Edition, Volume2, 1921-26.
- GlaxoSmithKline (2001). "Engerix-B Kinder; Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert;." Fachinformation der Firma GlaxoSmithKline; Stand: Juli 2001.
- Gout, O. (2001). "Vaccinations and multiple sclerosis." *Neurol Sci* 22(2): 151-4.
- Gout, O., Theodorou, I., Liblau, R., Lyon-Caen, O. (1997). "Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination: Report of 25 Cases." *Neurology* 48: A424; P06.079.
- Graves, P. M., Barriga, K. J., Norris, J. M., Hoffman, M. R., Yu, L., Eisenbarth, G. S., Rewers, M. (1999). "Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity." *Diabetes Care* 22(10): 1694-7.
- Griffin, M. R., Ray, W. A., Mortimer, E. A., Fenichel, G. M., Schaffner, W. (1991). "Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization." *Pediatrics* 88(5): 881-5.
- Hall, A., Kane, M., Roure, C., Meheus, A. (1999). "Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine?" *Vaccine* 17(20-21): 2473-5.
- Halsey, N. A., Duclos, P., Van Damme, P., Margolis, H. (1999). "Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. Viral Hepatitis Prevention Board." *Pediatr Infect Dis J* 18(1): 23-4.
- Halsey, N. A., Hyman, S. L. (2001). "Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000." *Pediatrics* 107(5): E84.
- Hanslik, T., Viboud, C., Flahault, A. (2001). "Vaccinations and multiple sclerosis."

N Engl J Med 344(23): 1793-4; discussion 1795-6.

Henderson, J., North, K., Griffiths, M., Harvey, I., Golding, J. (1999). "Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team." *BMJ* 318(7192): 1173-6.

Hermon-Taylor, J., Ford, J., Sumar, N., Millar, D., Doran, T., Tizard, M. (1995). "Measles virus and Crohn's disease." *Lancet* 345(8954): 922-3.

Herroelen, L., de Keyser, J., Ebinger, G. (1991). "Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine." *Lancet* 338(8776): 1174-5.

Hiltunen, M., Lonrot, M., Hyoty, H. (1999). "Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link?" *Drug Saf* 20(3): 207-12.

Holländer, G., Seger, R. A. (1994). Aufbau und Funktion des Immunsystems. In: Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis. Wahn, U., Seger, R., Wahn, V. (Hrsg.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1994, 2. Auflage, 3-50.

Hummel, M., Fuchtenbusch, M., Schenker, M., Ziegler, A. G. (2000). "No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study." *Diabetes Care* 23(7): 969-74.

Hummel, M., Ziegler, A. G. (1996). "Vaccines and the appearance of islet cell antibodies in offspring of diabetic parents. Results from the BABY-DIAB Study." *Diabetes Care* 19(12): 1456-7.

Hurwitz, E. L., Morgenstern, H. (2000). "Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms

among children and adolescents in the United States.” *J Manipulative Physiol Ther* 23(2): 81-90.

Hyöty, H., Hiltunen, M., Reunanen, A., Leinikki, P., Vesikari, T., Lounamaa, R., Tuomilehto, J., Akerblom, H. K. (1993). “Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. Childhood Diabetes in Finland Study Group.” *Diabetologia* 36(12): 1303-8.

Iizuka, M., Itou, H., Chiba, M., Shirasaka, T., Watanabe, S. (2000). “The MMR question.” *Lancet* 356(9224): 160.

Impf-Report (2003). “USA: Autismus bei Kindern hat sich verzehnfacht.” <http://www.impf-report.de/jahrgang/2003/01.htm#6>.

Impfschaden.info “Autismus und chronische Darmerkrankungen.” <http://www.impfschaden.info/index.htm?/masern.htm>.

Jefferson, T., Demicheli, V. (1998). “No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus.” *J Epidemiol Community Health* 52(10): 674-5.

Jefferson, T., Heijbel, H. (2001). “Demyelinating disease and hepatitis B vaccination: is there a link?” *Drug Saf* 24(4): 249-54.

Jonville-Béra, A. P., Autret, E., Laugier, J. (1995). “Sudden infant death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis- poliomyelitis vaccination status.” *Fundam Clin Pharmacol* 9(3): 263-70.

Jonville-Béra, A. P., Autret-Leca, E., Barbeillon, F., Paris-Llado, J. (2001). “Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status- -a case-control study.” *Br J Clin Pharmacol* 51(3): 271-6.

- Kaplanski, G., Retornaz, F., Durand, J., Soubeyrand, J. (1995). "Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58(6): 758-9.
- Karvonen, M., Cepaitis, Z., Tuomilehto, J. (1999). "Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study." *BMJ* 318(7192): 1169-72.
- Kawashima, H., Mori, T., Kashiwagi, Y., Takekuma, K., Hoshika, A., Wakefield, A. (2000). "Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism." *Dig Dis Sci* 45(4): 723-9.
- Kaye, J. A., del Mar Melero-Montes, M., Jick, H. (2001). "Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis." *BMJ* 322(7284): 460-3.
- Kemp, T., Pearce, N., Fitzharris, P., Crane, J., Fergusson, D., St George, I., Wickens, K., Beasley, R. (1997). "Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy?" *Epidemiology* 8(6): 678-80.
- Kiln, M. R. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9112): 1358.
- Klein, N. (2000). Lieber Party statt Beipackzettel. *Die Welt* ; 26. Februar 2000; <http://www.welt.de/daten/2000/02/26/0226vm153975.htx>.
- Knoop, U. (1999). "Aktuelle Aspekte von Impfungen." *Monatsschr. Kinderheilk.* 147: 841.
- König, W., Fischer, A., Stephan, U., Bujanowski-Weber, J. (1994). Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion. In: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis*. Wahn, U., Seger, R., Wahn, V. (Hrsg.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1994, 2. Auflage, 65-81.

- Lee, J. W., Melgaard, B., Clements, C. J., Kane, M., Mulholland, E. K., Olive, J. M. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9106): 905; discussion 908-9.
- Lindberg, B., Ahlfors, K., Carlsson, A., Ericsson, U. B., Landin-Olsson, M., Lernmark, A., Ludvigsson, J., Sundkvist, G., Ivarsson, S. A. (1999). "Previous exposure to measles, mumps, and rubella--but not vaccination during adolescence--correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies." *Pediatrics* 104(1): e12.
- Lindgren, C., Milerad, J., Lagercrantz, H. (1997). "Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities." *Eur J Pediatr* 156(5): 405-9.
- Lindley, K. J., Milla, P. J. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9106): 907-8; discussion 908-9.
- Long, S. S. (2000a). Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*). In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 817-20.
- Long, S. S. (2000b). Pertussis (*Bordetella pertussis* and *B. parapertussis*). In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 838-42.
- Loy, C. S., Horne, R. S., Read, P. A., Cranage, S. M., Chau, B., Adamson, T. M. (1998). "Immunization has no effect on arousal from sleep in the newborn infant." *J Paediatr Child Health* 34(4): 349-54.

- MacGregor, R.R. (2005). *Corynebacterium diphtheriae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.), Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005, Sixth Edition, Volume 2, 2457-65.
- Madsen, K. M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Olsen, J., Melbye, M. (2002). "A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism." *N Engl J Med* 347(19): 1477-1482.
- Mäkelä, A., Nuorti, J.P., Peltola, H. (2002). "Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination." *Pediatrics* 110: 957-963.
- Maldonado, Y. (2000a). Measles. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 946-51.
- Maldonado, Y. (2000b). Mumps. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 954-5.
- Maldonado, Y. (2000c). Rubella. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 951-4.
- Mahoney, F. J., Kane, M. (1999). Hepatitis B Vaccine In: Vaccines. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 158-82.
- Marshall, E. (1998). "A shadow falls on hepatitis B vaccination effort." *Science* 281(5377): 630-1.

- McIntyre, P. B., O'Brien, E. D., Heath, T. C. (1998). "Immunisation and asthma." *Commun Dis Intell* 22(3): 38.
- Miller, E., Goldacre, M., Pugh, S., Colville, A., Farrington, P., Flower, A., Nash, J., MacFarlane, L., Tettmar, R. (1993). "Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children." *Lancet* 341(8851): 979-82.
- Miller, E., Goldblatt, D., Cutts, F. (1998). "Measles vaccination and inflammatory bowel disease." *Lancet* 351(9104): 755-6.
- Milne, L. M. (2000). "Difficulties in assessing the relationship, if any, between mumps vaccination and diabetes mellitus in childhood." *Vaccine* 19(9-10): 1018-25.
- Minor, P. D. (1995). "Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease." *Lancet* 345(8961): 1362-3; discussion 1364.
- Mitchell, E. A., Stewart, A. W., Clements, M. (1995). "Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group." *Arch Dis Child* 73(6): 498-501.
- MMWR (1996). "Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Vol. 45(No.RR-12).
- Monteyne, P., Andre, F. E. (2000). "Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis?" *Vaccine* 18(19): 1994-2001.
- Morag, A., Ogra, P. L. (2000). Enteroviruses. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 956-64.

- Morris, D. L., Montgomery, S. M., Thompson, N. P., Ebrahim, S., Pounder, R. E., Wakefield, A. J. (2000). "Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study." *Am J Gastroenterol* 95(12): 3507-12.
- Mortimer Jr., E.A., Wharton, M. (1999). Diphtheria Toxoid. In: *Vaccines*. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 140-57.
- Nadler, J. P. (1993). "Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination." *Clin Infect Dis* 17(5): 928-9.
- Nelson, K. B., Bauman, M. L. (2003). "Thiomersal and autism?" *Pediatrics* 111(3): 674-9.
- net-lexikon.de "Meta-Analyse (Definition, Bedeutung, Erklärung im Lexikon)."  
<http://www.net-lexikon.de/Meta-Analyse.html>.
- Nicoll, A., Elliman, D., Ross, E. (1998). "MMR vaccination and autism 1998." *BMJ* 316(7133): 715-6.
- Nilsson, L., Kjellman, N. I., Bjorksten, B. (1998). "A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease." *Arch Pediatr Adolesc Med* 152(8): 734-8.
- Nilsson, L., Kjellman, N. I., Storsaeter, J., Gustafsson, L., Olin, P. (1996). "Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy." *JAMA* 275(10): 760.
- Nützenadel, W. (2000). *Erkrankungen des Verdauungstraktes*. In: *Kinderheilkunde*. v. Harnack, G.-A., Koletzko, B. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Singapore, Tokyo, 2000, 11. Auflage, 465-505.

O'Brien, S. J., Jones, I. G., Christie, P. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9106): 906-7; discussion 908-9.

Odent, M. R., Culpin, E. E., Kimmel, T. (1994). "Pertussis vaccination and asthma: is there a link?" *Jama* 272(8): 592-3.

Pädiatrie Hautnah (1999). "Keuchhustenimpfung führt nicht zu Asthma" 4/1999, S.261.

Patja, A., Davidkin, I., Kurki, T., Kallio, M. J., Valle, M., Peltola, H. (2000). "Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up." *Pediatr Infect Dis J* 19(12): 1127-34.

Patriarca, P. A., Beeler, J. A. (1995). "Measles vaccination and inflammatory bowel disease." *Lancet* 345(8957): 1062-3.

Paul-Ehrlich-Institut a, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. "Bericht über Schadensfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Verdacht auf Impfkomplicationen) nach IfSG.", [www.pei.de/uaw/ifsg\\_meldebogen.pdf](http://www.pei.de/uaw/ifsg_meldebogen.pdf).

Paul-Ehrlich-Institut b, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. "Ist Thiomersal in Impfstoffen gefährlich?" [www.pei.de/professionals/thiomersal.pdf](http://www.pei.de/professionals/thiomersal.pdf).

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe (2003a). "Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht unverändertes Nutzen/Risiko-Profil für Sechsfachimpfstoffe." Informationen für Ärzte und Apotheker; [www.pei.de/professionals/hexavalente\\_nov.pdf](http://www.pei.de/professionals/hexavalente_nov.pdf), 01.12.2003.

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe (2003b). "Kein Zusammenhang zwischen Impfung mit hexavalenten Impfstoffen und Todesfällen nachgewiesen: Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt unveränderte Anwendung." Informationen für Ärzte und Apotheker; [www.pei.de/professionals/hexavalente.pdf](http://www.pei.de/professionals/hexavalente.pdf), 28.04.2003.

- Pawlowski, B., Gries, F. A. (1991). "[Mumps vaccination and type-I diabetes]." *Dtsch Med Wochenschr* 116(16): 635.
- Payne, D. (2000). "Ireland's measles outbreak kills two." *BMJ* 321(7255): 197B.
- Pebody, R. G., Paunio, M., Ruutu, P. (1998). "Measles, measles vaccination, and Crohn's disease. Crohn's disease has not increased in Finland." *BMJ* 316(7146): 1745-6.
- Peltola, H., Heinonen, O. P., Valle, M., Paunio, M., Virtanen, M., Karanko, V., Cantell, K. (1994). "The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program." *N Engl J Med* 331(21): 1397-402.
- Peltola, H., Patja, A., Leinikki, P., Valle, M., Davidkin, I., Paunio, M. (1998). "No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study." *Lancet* 351(9112): 1327-8.
- Pershagen, G. (2000). "Can immunization affect the development of allergy?" *Pediatr Allergy Immunol* 11(Suppl 13): 26-8.
- Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D., Straus, S., Haynes, B., Dawes, M. (2001). "Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)". [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)
- Plotkin, S.A. (1999a). Rubella Vaccine. In: *Vaccines*. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 409-39.

- Plotkin, S.A., Murdin, A., Vidor, E. (1999b). Inactivated Polio Vaccine. In: Vaccines. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 345-63.
- Quast, U., Thilo, W., Fescharek, R. (1997). Impfreaktionen. Bewertung und Differentialdiagnose. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1997, 2., überarbeitete Auflage.
- Rebiere, I., Galy-Eyraud, C. (1995). "Estimation of the risk of aseptic meningitis associated with mumps vaccination, France, 1991-1993." *Int J Epidemiol* 24(6): 1223-7.
- Redd, S. C., Markowitz, L.E., Katz, S.L. (1999). Measles Vaccine In: Vaccines. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 222-66.
- Robert Koch-Institut (1999). "Beginn eines Impfmonitoring in Deutschland: Erhebung von Impfdaten zum Zeitpunkt der Einschulung." *Epidemiologisches Bulletin* 23/99. 171-3.
- Robert Koch-Institut (2000a). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 16. Folge: Poliomyelitis." *Epidemiologisches Bulletin* 27/2000. 215-8.
- Robert Koch-Institut (2000b). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 17. Folge: Hepatitis B." *Epidemiologisches Bulletin* 33/2000. 263-7.
- Robert Koch-Institut (2001a). "Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut." *Epidemiologisches Bulletin* Stand: Juli 2001 (28/2001). 203-18.
- Robert Koch-Institut (2001b). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 21. Folge: Diphtherie." *Epidemiologisches Bulletin* 6/2001. 39-42.

- Robert Koch-Institut (2001c). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 24. Folge: Röteln (Rubella)." *Epidemiologisches Bulletin* 19/2001. 125-7.
- Robert Koch-Institut (2001d). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 27. Folge: Mumps (Parotitis epidemica)." *Epidemiologisches Bulletin* 37/2001. 279-81.
- Robert Koch-Institut (2001e). "Ratgeber Infektionskrankheiten; 28. Folge: Pertussis (Keuchhusten)." *Epidemiologisches Bulletin* 43/2001. 328-30.
- Robert Koch-Institut (2002a). "Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut." *Epidemiologisches Bulletin* Stand: Juli 2002 (28/2002). 227-42.
- Robert Koch-Institut (2002b). "Impfpräventable Krankheiten in Deutschland bis zum Jahr 2000." *Epidemiologisches Bulletin* 7/2002. 49-57.
- Robert Koch-Institut (2002c). "Impfraten bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung." *Epidemiologisches Bulletin* 18/2002. 150-1.
- Robert Koch-Institut (2002d). "Jahresbericht >Impfpräventable Krankheiten 2001<, Teil 1." *Epidemiologisches Bulletin* 42/2002. 349-53.
- Robert Koch-Institut (2002e). "Jahresbericht >Impfpräventable Krankheiten 2001<, Teil 2; Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae*." *Epidemiologisches Bulletin* 43/2002. 360-2.
- Robert Koch-Institut (2002f). "Jahresbericht >Impfpräventable Krankheiten 2001<, Teil 2; Pertussis (Keuchhusten)." *Epidemiologisches Bulletin* 43/2002. 359-60.
- Robert Koch-Institut (2002g). "Jahresbericht >Impfpräventable Krankheiten 2001<, Teil 2; Poliomyelitis." *Epidemiologisches Bulletin* 43/2002. 358-9.
- Robert Koch-Institut (2002h). "RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte : Tetanus." *Epidemiologisches Bulletin* 27/2002. 219-21.

- Robert Koch-Institut (2003a). "Ausgedehnte lokale Masernausbrüche in der Schweiz." *Epidemiologisches Bulletin* 23/2003. 179.
- Robert Koch-Institut (2003b). "Finnland hat die Masern eliminiert." *Epidemiologisches Bulletin* 5/2003. 33.
- Robert Koch-Institut (2003c). "Masern: Erneute Endemie in Südtalien." *Epidemiologisches Bulletin* 28/2003. 218.
- Robert Koch-Institut (2004a). "Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut." *Epidemiologisches Bulletin* Stand: Juli 2004 (30/2004). 235-50.
- Robert Koch-Institut (2004b). "Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen / Stand: Januar 2004." *Epidemiologisches Bulletin* 6/2004. 33-52.
- Robert Koch-Institut (2004c). "Zum Welt-Poliomyelitistag 2004: Globale Polioeradikation - zwischen Bangen und Zuversicht." *Epidemiologisches Bulletin* 43/2004. 367-9.
- Rothman, K. J., . Greenland, S. (1998). Causation and Causal Interference. In: *Modern Epidemiology*. Rothman, K. J., Greenland, S. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, Second Edition, 7-28.
- Sadovnick, A. D., Scheifele, D. W. (2000). "School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis." *Lancet* 355(9203): 549-50.
- Schmitt, H.-J., Hülße, C., Raue, W. (Hrsg.) (1999). *Schutzimpfungen 2000*, Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Berlin, 1999, 1. Auflage.

- Schneeweiß, B. (1999). Pertussis. In: Schutzimpfungen 2000. Schmitt, H.-J., Hülße, C., Raue, W. (Hrsg.), Infomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Berlin, 1999, 1. Auflage, 72-82.
- Schmitt, H. J., Schuind, A., Knuf, M., Beutel, K., Schulte-Wissermann, H., Gahr, M., Schult, R., Folkens, J., Rauh, W., Bogaerts, H., Bork, H. L., Clemens, R. (1996). "Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants." *J Pediatr* 129(5): 695-701.
- Seige, G. (1995). Infektionskrankheiten. In: Duale Reihe: Pädiatrie: Sitzmann, F. C. (Hrsg.), Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995, 625-704.
- Shoenfeld, Y., Aron-Maor, A. (2000). "Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison?" *J Autoimmun* 14(1): 1-10.
- Sitzmann, F. C. (1995). Stoffwechselstörungen. In: Duale Reihe: Pädiatrie: Sitzmann, F. C. (Hrsg.), Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995, 187-237.
- Smeeth, L., Hall, A. J., Rodrigues, L. C., Huang, X., Smith, P. G., Fombonne, E. (2001). "Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and autism. Ecological studies cannot answer main question." *BMJ* 323(7305): 163; discussion 164.
- Snyder, J. D., Pickering, L. K. (2000). Viral Hepatitis. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B. (eds.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2000, 16<sup>th</sup> Edition, 768-76.
- Steinschneider, A., Freed, G., Rhetta-Smith, A., Santos, V. R. (1991). "Effect of diphtheria-tetanus-pertussis immunization on prolonged apnea or bradycardia in siblings of sudden infant death syndrome victims." *J Pediatr* 119(3): 411-4.

Stratton, K., Gable, A., Shetty, P., McCormick, M., Ed. (2001). Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella-Vaccine and Autism, <http://books.nap.edu/html/mmr/report.pdf>.

Sturkenboom, M. C., Fourrier, A. (2001). "Vaccinations and multiple sclerosis." *N Engl J Med* 344(23): 1794; discussion 1795.

Sturkenboom, M. C., Wolfson, C., Roulet, E., Heinzlef, O., Abenheim, L. (2000). "Demyelination, multiple sclerosis, and hepatitis B vaccination: A population-based study in the UK." *Neurology* 54(Suppl 3): A166; P03.018.

Sugiura, A., Yamada, A. (1991). "Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination." *Pediatr Infect Dis J* 10(3): 209-13.

Sutter, R. W., Cochi, S. L., Melnick, J. L. (1999). Live Attenuated Poliovirus Vaccines In: Vaccines. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 364-408.

Swift, J. (1710). "The Examiner, Number 15 (November 9, 1710). In: Ellis FH, ed. Swift vs. Mainwaring: the examiner and the medley. Oxford, England: Clarendon Press, 1985:19-26."

Taylor, B., Miller, E., Farrington, C. P., Petropoulos, M. C., Favot-Mayaud, I., Li, J., Waight, P. A. (1999). "Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association." *Lancet* 353(9169): 2026-9.

Tettenborn, M. A. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9112): 1357.

The Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel (1999). "Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop." *Pediatr Infect Dis J* 18(3): 217-22.

- Thompson, N. P., Montgomery, S. M., Pounder, R. E., Wakefield, A. J. (1995a). "Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?" *Lancet* 345(8957): 1071-4.
- Thompson, N. P., Pounder, R. E., Wakefield, A. J. (1995b). "Perinatal and childhood risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7(5): 385-90.
- Tosti, M. E., Traversa, G., Bianco, E., Mele, A. (1999). "Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B: analysis of risk benefit profile." *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31(5): 388-91.
- Tourbah, A., Gout, O., Liblau, R., Lyon-Caen, O., Bougniot, C., Iba-Zizen, M. T., Cabanis, E. A. (1999). "Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS?" *Neurology* 53(2): 396-401.
- Touzé, E., Gout, O., Verdier-Taillefer, M. H., Lyon-Caen, O., Alperovitch, A. (2000). "[The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination]." *Rev Neurol (Paris)* 156(3): 242-6.
- Ueda, K., Miyazaki, C., Hidaka, Y., Okada, K., Kusuhara, K., Kadoya, R. (1995). "Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan." *Lancet* 346(8976): 701-2.
- Usonis, V., Bakasenas, V., Chitour, K., Clemens, R. (1998). "Comparative study of reactogenicity and immunogenicity of new and established measles, mumps and rubella vaccines in healthy children." *Infection* 26(4): 222-6.
- v. Kries, R. (2004). "Todesfälle nach hexavalenten Impfstoffen in Deutschland." Vortrag auf der 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin; 9.-12. September 2004 in Berlin.
- Vastag, B. (2001). "Congressional autism hearings continue: no evidence MMR vaccine causes disorder." *JAMA* 285(20): 2567-9.

- Wadsworth, E. J., Shield, J. P., Hunt, L. P., Baum, J. D. (1997). "A case-control study of environmental factors associated with diabetes in the under 5s." *Diabet Med* 14(5): 390-6.
- Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillon, A. P., Thomson, M. A., Harvey, P., Valentine, A., Davies, S. E., Walker-Smith, J. A. (1998). "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children." *Lancet* 351(9103): 637-41.
- Walker, D. R. (1998). "Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine." *Lancet* 351(9112): 1355; discussion 1356.
- Ward, J. I., Zangwill, K. M. (1999). *Haemophilus influenzae Vaccines* In: *Vaccines*. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 183-221.
- Wassilak, S. G. F., Orenstein, W. A., Sutter, R. W. (1999). *Tetanus Toxoid*. In: *Vaccines*. Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, Third Edition, 441-74.
- WHO (1997). "Expanded programme on immunization (EPI). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis." *Wkly Epidemiol Rec* 72(21): 149-52.
- Wiersbitzky, S., Bruns, R., Griefahn, B., Wiersbitzky, H. (1992). "[Near-miss sudden infant death (nearly sudden infant death syndrome/NSIDS) after the 2d DPT vaccination? Pediatric vaccination service]." *Kinderärztl Prax* 60(8): 246-8.
- Wissenschaft.de (2001). "Häufigkeit von Asthma und Allergien deutlich gestiegen." <http://www.wissenschaft.de/wissen/news/153456.html>.

Wyeth Pharma (2001). "HibTITER; Haemophilus-influenzae-b-Konjugat-Impfstoff."  
Fachinformation der Firma Wyeth Pharma; Stand: Oktober 2001.

Yazbak, F. E. (2001). "Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and autism.  
MMR cannot be exonerated without explaining increased incidence of autism."  
BMJ 323(7305): 163-4.

Zipp, F., Wandinger, K. P. (2001). "[Current concepts on vaccinations in multiple  
sclerosis]." Nervenarzt 72(10): 802-6.

Zipp, F., Weil, J., G. Einhäupl, K. M. (1999). "No increase in demyelinating diseases  
after hepatitis B vaccination." Nat Med 5(9): 964-5.

Zucker, S. D. (2001). "The hepatitis B vaccine: sorting through the B.S. about M.S."  
Gastroenterology 120(7): 1880-2.

## 13. Anhang

### 13.1. Überblick über schwere unerwünschte Ereignisse nach Impfungen

#### *Hepatitis B -Impfung*

- GBS/Neuritiden
- Multiple Sklerose
- Demyelinisierung des ZNS
- SIDS
- Arthritis
- Anaphylaxie

#### *Hib-Impfung*

- Diabetes mellitus Typ 1
- GBS
- Querschnittsmyelitis
- SIDS
- Thrombozytopenie
- Neurologische Komplikationen / Krampfanfälle
- Anaphylaxie

#### *Masern-Impfung*

- Thrombozytopenie
- SSPE
- Enzephalitis
- Krampfanfälle
- Querschnittsmyelitis
- GBS
- Taubheit
- Opticusneuritis
- Diabetes mellitus Typ 1
- Autismus
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Gangunsicherheit
- Anaphylaxie

#### *Mumps-Impfung*

- Enzephalitis
- Aseptische Meningitis

- Neuropathie
- Krampfanfälle
- Sterilität
- Thrombozytopenie
- Taubheit/Hörschäden
- Pankreatitis
- Diabetes mellitus Typ 1
- Gangunsicherheit
- Parotitis
- Hodenschwellung
- Anaphylaxie

### *Röteln-Impfung*

- Neuropathien
- Neurologische Komplikationen ( GBS / Querschnittsmyelitis )
- Enzephalitis
- Krampfanfälle
- Thrombozytopenie
- Akute/ chronische Arthritis
- chronic fatigue Syndrome
- vasovagale Reaktionen

### *Poliomyelitis-Impfung ( IPV )*

- GBS / Neuritiden
- Querschnittsmyelitis
- Thrombozytopenie
- SIDS
- Anaphylaxie

### *Diphtherie-Impfung*

- Mono-/ Polyneuropathien
- GBS
- Unklare neurologische Erkrankungen ( Enzephalitis, Krämpfe, Epilepsie, Halbseitenlähmung, Ophthalmoplegie, Entwicklungsknick )
- Thrombozytopenie
- Allergisch, toxische Gefäßwandschäden
- Allergische Reaktionen

### *Tetanus /DT-Impfung*

- GBS / Neuritiden
- Demyelinisierung
- Krampfanfälle

- Thrombozytopenie
- Glomerulonephritis
- Arthritis
- Erythema multiforme
- Plexus brachialis Neuritis
- Anaphylaxie
- SIDS

### *Pertussis-Impfung*

- Neurologische Erkrankungen
- Krampfanfälle
- Schrilles Schreien
- SIDS
- HHE
- Asthma

### *DTP-Impfung*

- Enzephalitis
- aseptische Meningitis
- GBS
- Neurologische Komplikationen
- Diabetes mellitus Typ 1
- Hyperaktivität / Lernschwäche
- Autismus
- Thrombozytopenie
- Hämolytische Anämie
- Erythema multiforme
- Periphere Mononeuropathie
- Schrilles Schreien
- Anaphylaxie
- SIDS

### 13.2. Stichwörter für die Literaturrecherche über PubMed

Bei jeder SUE:

(Jeweilige Erkrankung) vaccine/vaccines/vaccination/immunization and (SUE) and study

z.B: Measles vaccines and autism and study

Zur Erfassung der gesamten Literatur wurde im Anschluss eine Suche ohne den Zusatz "and study" gestartet.

Jeweilige Erkrankung:

- Measles
- Mumps
- Rubella
- Hepatitis B
- Diphtheria
- Tetanus
- Pertussis
- Poliomyelitis
- Haemophilus influenzae type b

Schwere unerwünschte Ereignisse:

<b>Impfung – SUE nach Impfung</b>	<b>Stichwörter für das jeweilige SUE</b>
MMR – Krampfanfälle	- Convulsions - Seizures - Epilepsy
MMR - CED	- Inflammatory bowel disease - Crohn`s disease - Colitis ulcerosa
MMR - Autismus	- autism
MMR – Diabetes mellitus Typ 1	- diabetes - diabetes mellitus - diabetes mellitus type 1
MMR – aseptische Meningitis	- meningitis - aseptic meningitis
Hepatitis B – Multiple Sklerose	- multiple sclerosis
Hib – Diabetes mellitus Typ 1	- diabetes - diabetes mellitus - diabetes mellitus type 1
Pertussis - Asthma	- asthma - wheezing illness - allergy - atopic disorder
DTP – IPV - SIDS	- SIDS - Sudden infant death syndrome

Tabelle 46: Stichwörter für die Literaturrecherche

### 13.3. Angaben zum zeitlichen Rahmen der Literaturrecherche

Impfung - SUE nach Impfung	Literatur vom	Bis zum
MMR - Krampfanfälle	01.01.1990	31.08.2001
MMR - CED	01.01.1990	31.12.2001
MMR - Autismus	01.01.1990	31.12.2002
MMR - Diabetes Typ 1	01.01.1990	28.02.2002
MMR – aseptische Meningitis	01.01.1990	28.02.2002
Hepatitis B – Multiple Sklerose	01.01.1990	21.03.2002
Haemophilus influenzae Typ b – Diabetes Typ 1	01.01.1990	30.04.2002
DTP-Asthma	01.01.1990	22.05.2002
DTP-IPV-SIDS	01.01.1990	10.06.2002

Tabelle 47: Zeitlicher Rahmen der Literaturrecherche

### 13.4. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Hauptkomplikationen der Diphtherie
Tabelle 2	Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Diphtherie-Impfung
Tabelle 3	Komplikationen der Diphtherie-Impfung
Tabelle 4	Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalem Zusammenhang zur Diphtherie-Impfung und Hypothesen
Tabelle 5	Verlaufsmöglichkeiten der Tetanuserkrankung
Tabelle 6	Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Tetanus-Impfung
Tabelle 7	Komplikationen der Tetanus-Impfung
Tabelle 8	Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalem Zusammenhang zur Tetanus-Impfung und Hypothesen
Tabelle 9	Komplikationen der Pertussiserkrankung
Tabelle 10	Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Pertussis-Impfung
Tabelle 11	Komplikationen der Pertussis-Impfung
Tabelle 12	Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalem Zusammenhang zur Pertussis-Impfung und Hypothesen
Tabelle 13a	Einteilung der Studien zu "DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen" nach Studienart und Evidenzgrad
Tabelle 13b	Studienergebnisse: DTP-Impfung und Asthma / allergische Erkrankungen
Tabelle 14	Verlaufsmöglichkeiten der Poliomyelitis
Tabelle 15	Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Polio-Impfung (IPV)
Tabelle 16	Komplikationen der Polio-Impfung (IPV)
Tabelle 17	Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalem Zusammenhang zur Polio-Impfung und Hypothesen
Tabelle 18a	Einteilung der Studien zu "DTP-Polio-Impfung und SIDS" nach Studienart und Evidenzgrad
Tabelle 18b	Studienergebnisse: DTP-Polio-Impfung und SIDS
Tabelle 19	Krankheitsbilder bei invasiver hämatogener Ausbreitung von Hib
Tabelle 20	Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Hib-Impfung
Tabelle 21	Komplikationen der Hib-Impfung
Tabelle 22	Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalem Zusammenhang zur Hib-Impfung und Hypothesen
Tabelle 23a	Einteilung der Studien zu "Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1"

nach Studienart und Evidenzgrad

- Tabelle 23b Studienergebnisse: Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1
- Tabelle 24 Klinische Verlaufsmöglichkeiten einer Hepatitis B-Infektion
- Tabelle 25 Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Hepatitis B-Impfung
- Tabelle 26 Komplikationen der Hepatitis B-Impfung
- Tabelle 27 Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Hepatitis B-Impfung und Hypothesen
- Tabelle 28a Einteilung der Studien zu "Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 28b Studienergebnisse: Hepatitis B-Impfung und Multiple Sklerose
- Tabelle 29 Komplikationen der Mumpserkrankung
- Tabelle 30 Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Mumps-Impfung
- Tabelle 31 Komplikationen der Mumps-Impfung
- Tabelle 32 Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Mumps-Impfung und Hypothesen
- Tabelle 33 Komplikationen bei Masern-Infektion
- Tabelle 34 Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Masern-Impfung
- Tabelle 35 Komplikationen der Masern-Impfung
- Tabelle 36 Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Masern-Impfung und Hypothesen
- Tabelle 37 Komplikationen der Röteln-Infektion
- Tabelle 38 Lokal- und Allgemeinreaktionen nach Röteln-Impfung
- Tabelle 39 Komplikationen der Röteln-Impfung
- Tabelle 40 Unerwünschte Ereignisse in ungeklärtem kausalen Zusammenhang zur Röteln-Impfung und Hypothesen
- Tabelle 41a Einteilung der Studien zu "MMR-Impfung und aseptische Meningitis" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 41b Studienergebnisse: MMR-Impfung und aseptische Meningitis
- Tabelle 42a Einteilung der Studien zu "MMR-Impfung und Krampfanfälle" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 42b Studienergebnisse: MMR-Impfung und Krampfanfälle
- Tabelle 43a Einteilung der Studien zu "MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 43b Studienergebnisse: MMR-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1

- Tabelle 44a Einteilung der Studien zu "Masern/MMR-Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 44b Studienergebnisse: Masern/MMR- Impfung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Tabelle 45a Einteilung der Studien zu "MMR-Impfung und Autismus" nach Studienart und Evidenzgrad
- Tabelle 45b Studienergebnisse: MMR-Impfung und Autismus
- Tabelle 46 Stichwörter für die Literaturrecherche
- Tabelle 47 Zeitlicher Rahmen der Literaturrecherche

## Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Belohradsky für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und für die vielen konstruktiven Beiträge.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Liese für die engmaschige und engagierte Betreuung und die genaue und durchdachte Korrektur der Arbeit.

Bei meinen Schwestern Julia und Eva-Maria bedanke ich mich für wertvolle Ratschläge und aufmunternde Worte.

Ich danke meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums und der Zeit der Promotion unterstützt und immer wieder ermutigt haben.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

**Name:** Gerstl  
**Vorname:** Lucia  
**Anschrift:** Barbarastraße 7  
94051 Hauzenberg  
**Geburtsdatum:** 10.11.1978  
**Geburtsort:** Passau  
**Familienstand:** ledig  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Eltern:** Günther Gerstl, Rektor Grundschule  
Sieglinde Gerstl, Lehrerin  
**Geschwister:** Dr. Eva-Maria Gerstl, Ärztin  
Julia Gerstl, Ärztin

### **Schul- und Hochschulbildung:**

**1984 - 1988** Grundschule Germannsdorf  
**1988 - 1997** Gymnasium Untergriesbach  
**1997 - 2004** Studium der Humanmedizin an der Technischen  
Universität München

München, April 2005