



# Epidemiologisches Bulletin

22. Juni 2007/Nr. 25

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Aktualisierte Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/Stand: 2007

Der Aufklärung über das einer Impfung anhaftende Risiko und das weitaus größere Risiko, nicht geimpft zu sein, kommt in der ärztlichen Praxis hohe Bedeutung zu. Die hier vom Arzt zu beachtenden Maßstäbe hat der Bundesgerichtshof (Urteil vom 15. Februar 2000 – Az. VI ZR 48/99; NJW 2000: 1784–1788; [www.bundesgerichtshof.de/Entscheidungen](http://www.bundesgerichtshof.de/Entscheidungen)) wie folgt zusammengefasst:

„Entscheidend für die ärztliche Hinweispflicht ist nicht ein bestimmter Grad der Risikodichte, insbesondere nicht eine bestimmte Statistik. Maßgebend ist vielmehr, ob das betreffende Risiko dem Eingriff spezifisch anhaftet und es bei seiner Verwirklichung die Lebensführung des Patienten besonders belastet (BGHZ 126, 386 ff. (389)). Der Senat hält deshalb daran fest, dass grundsätzlich auch über äußerst seltene Risiken aufzuklären ist.“

Die STIKO hat deshalb erstmalig im Jahr 2004 Hinweise zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen von Schutzimpfungen erarbeitet. Die Hinweise umfassen alle in Deutschland zugelassenen Impfstoffe und stellen die unterschiedlichen Kategorien (s. unten) von unerwünschten Wirkungen für die jeweilige Impfung dar. Die nachfolgende Aktualisierung berücksichtigt die seit 2004 neu zugelassenen Impfstoffe sowie die seit 2004 gewonnenen neuen Erkenntnisse. Diese Hinweise entbinden den Arzt nicht davon, den Patienten individuell und entsprechend dem neuesten Stand der Wissenschaft aufzuklären, sondern sind als Hilfestellung zu verstehen.

Diesen Hinweisen zum Risiko einer Impfung ist das meist weitaus größere Risiko, nicht geimpft zu sein, gegenüber zu stellen. Die Aufklärung soll deshalb Informationen zu Nutzen und Risiko der jeweiligen Impfung beinhalten.

Es können verschiedene Kategorien von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Impfungen unterschieden werden:

- 1 Lokal- und Allgemeinreaktionen:** Die in diesem Abschnitt dargestellten Reaktionen sind generell Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff; die Kenntnis über die Art und Häufigkeit der Reaktionen resultiert aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Zulassung eines neuen Impfstoffs oder aus klinischen Beobachtungen und ärztlicher Erfahrung mit der Anwendung des Impfstoffs nach der Markteinführung.
- 2 Komplikationen:** In diesem Abschnitt werden im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung beobachtete Krankheiten/Krankheitserscheinungen dargestellt, bei denen auf Grund der gegenwärtig vorliegenden Kenntnisse ein **ursächlicher Zusammenhang als gesichert oder überwiegend wahrscheinlich anzusehen ist**; das Risiko haftet der Impfung in solchen Fällen „spezifisch“ an. Als Beispiele seien eine postvaksinale Anaphylaxie oder eine Neuritis nach Tetanus-Impfung genannt.

Diese Woche 25/2007

Mitteilung der  
Ständigen Impfkommission  
(STIKO) am RKI:

Hinweise für Ärzte zum  
Aufklärungsbedarf über  
mögliche unerwünschte  
Wirkungen bei Schutzimpfungen

Stand: Juni 2007

Die STIKO hat auf ihrer 88. Sitzung am 14.11.2017 beschlossen, das Dokument „Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen“ vom 22.06.2007 offiziell zurückzuziehen. Der Inhalt ist nicht länger gültig. Die STIKO hat bezüglich der ärztlichen Aufklärungspflichten ihre Empfehlungen aktualisiert. Hinweise zu Art und Umfang der Aufklärung vor Schutzimpfungen finden Sie im Kapitel 4.1 „Aufklärungspflicht vor Schutzimpfungen“ der [aktuellen STIKO-Impfempfehlungen](#). Hinweise zur Abgrenzung üblicher Impfreaktionen von Impfkomplicationen sowie zum Verfahren der Meldung eines Verdachts einer Impfkomplication finden Sie im Kapitel 4.9. „Impfkomplicationen und deren Meldung“. Zur Assoziation möglicher unerwünschter Ereignisse mit einzelnen Schutzimpfungen verweist die STIKO auf die jeweilige Fachinformation.



- 3 Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung:** In diesem Abschnitt werden vorwiegend Einzelfallberichte (Kasuistiken) oder begrenzte Studienergebnisse dargestellt, in denen über Krankheiten/Krankheitserscheinungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung berichtet wurden, bei denen jedoch bisher **weder eine Evidenz für noch gegen einen ursächlichen Zusammenhang** vorliegt und es sich ebenso um ein zufälliges Zusammentreffen von Impfung und impfunabhängigen selbstständigen Krankheiten/Krankheitserscheinungen handeln könnte. Als Beispiele seien kasuistische Berichte über einen Fall von Neuritis nach Masern-Impfung oder einen Krampfanfall nach Influenza-Impfung genannt.
- 4 Hypothesen und unbewiesene Behauptungen:** In diesem Abschnitt werden Hypothesen und Behauptungen dargestellt, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Impfung und einer bestimmten Krankheit postulieren. Neben einzelnen Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang beobachten, liegen zur Thematik qualifizierte Studien vor, die **keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung** finden konnten. Als Beispiele seien Hypothesen zu MMR-Impfung und Autismus und Morbus Crohn oder Hib-Impfung und Diabetes mellitus Typ 1 oder Hepatitis-B-Impfung und multiple Sklerose genannt.

Die Hinweise zum Aufklärungsbedarf sollen dem Arzt ergänzend zu den Ausführungen der STIKO zur Aufklärungspflicht vor Schutzimpfungen ([www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Impfen > Empfehlungen der STIKO) Information über den Inhalt der Aufklärung zu den einzelnen Impfungen geben. Neben dem Hinweis auf Lokal- und Allgemeinreaktionen (Kategorie 1) ist der Impfling/Sorgeberechtigte über die in der Kategorie 2 genannten Komplikationen aufzuklären, die einer Impfung spezifisch anhaften könnten. Eine Gelegenheit zu weitergehenden Informationen durch ein Gespräch mit dem Arzt muss gegeben sein. Diese beiden Kategorien sollen auch in den Aufklärungsmerkblättern für Impflinge/Sorgeberechtigte genannt werden. Die Geschäftsstelle der STIKO wird die jeweils aktualisierten Hinweise deshalb an die Herausgeber solcher Merkblätter weiterleiten. Die Kategorie 3 enthält Krankheiten/Krankheitserscheinungen, deren ursächlicher Zusammenhang mit Impfungen weder zweifelsfrei nachgewiesen wurde noch ausgeschlossen werden konnte.

Da der Arzt im Aufklärungsgespräch verpflichtet ist, auch weitere Fragen des Impflings/Patienten zu beantworten (Impflinge/Patienten haben von Zusammenhängen zwischen Hepatitis-B-Impfung und multipler Sklerose oder Autismus und MMR-Impfung gelesen oder haben Fragen zu Fachinformationen), wird nachfolgend im Interesse einer umfassenden Information des Arztes für alle in Deutschland zugelassenen Impfstoffe auch auf die Kategorien 3 (Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung) und ggf. Kategorie 4 (Hypothesen und unbewiesene Behauptungen) eingegangen.

Die Aussagen in diesen Hinweisen der STIKO gründen sich auf die Fachinformationen der Hersteller sowie das nationale und internationale Schrifttum und spiegeln in den umfangreichen Literaturangaben (s. Kasten S. 232) den aktuellen internationalen Kenntnisstand wider. Hingewiesen sei auch auf die Übersichts-literatur zu Impfkomplicationen (259–272) sowie auf Ausführungen zu „Fremdstoffen in Impfstoffen“ (280–288) am Ende dieser Hinweise.

Hingewiesen sei im Zusammenhang mit den hier gegebenen Hinweisen zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen auch auf die Verpflichtung des impfenden Arztes zu besonderer Aufmerksamkeit für im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen auftretende Gesundheitsstörungen. Neben der Einleitung einer sachgerechten diagnostischen und differenzialdiagnostischen Abklärung sind die entsprechenden Meldeverpflichtungen zu beachten. Nach IfSG gemeldet werden soll jeder Verdacht einer über das übliche Ausmaß hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (z. B. Kategorie 2 und 3). Nach Zulassung und Markteinführung neuer Impfstoffe kommt dieser Verpflichtung besondere Bedeutung zu, da sehr seltene unerwünschte Wirkungen nicht im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien erfasst werden können.

Bei den Angaben zu Lokal- und Allgemeinreaktionen sowie Komplikationen wurden in Anlehnung an internationale Klassifikationen (*European Medicines Agency* – EMEA) die nachstehenden **Häufigkeitsangaben** zu Grunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	$\geq 10\%$	( $\geq 1/10$ )
<b>Häufig:</b>	1–10%	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
<b>Gelegentlich:</b>	0,1–1%	( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
<b>Selten:</b>	0,1‰–0,1%	( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )
<b>Sehr selten:</b>	< 0,1‰	(< 1/10.000) inkl. Einzelfälle.

Die nachfolgende Textfassung sowie das zugehörige Literaturverzeichnis (s. S. 232) beziehen sich auf alle gegenwärtig (Stand: Juni 2007) in Deutschland zugelassenen Impfstoffe (entspr. der Liste des Paul-Ehrlich-Institutes; [www.pei.de](http://www.pei.de) > Arzneimittel > Impfstoffe). Einige dieser Impfstoffe sind derzeit nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar, werden im Einzelfall jedoch noch importiert und angewendet. Als Beispiel sei der Hib-Impfstoff zur Anwendung bei Asplenikern genannt. Auch unter dem Gesichtspunkt der Einbeziehung von Impfstoff-Komponenten in Kombinationsimpfstoffen ist ihre Darstellung wünschenswert.

Auf dem deutschen Markt stehen Impfstoffe unterschiedlicher Hersteller mit z. T. abweichenden Antigenkonzentrationen und Inhaltsstoffen zur Verfügung, die zur gleichen Anwendung zugelassen sind. Die Umsetzung von STIKO-Empfehlungen kann i. d. R. mit allen verfügbaren und zugelassenen Impfstoffen erfolgen. Zu Unterschieden im Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist ggf. auf die jeweiligen Fachinformationen zu verweisen. Die Aktualisierung der Fachinformationen erfolgt nach Maßgabe der Zulassungsbehörden entsprechend den Änderungsanträgen zur Zulassung. Diese aktualisierten Fachinformationen sind ggf. ergänzend zu den Ausführungen in diesen Hinweisen zu beachten. Die „Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen“ werden bei Bedarf aktualisiert.

## 1. Cholera-Impfstoff

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Gelegentlich treten gastrointestinale Symptome (Leibschmerzen, Bauchkrämpfe, Durchfall), selten Fieber und respiratorische Symptome auf.

### Komplikationen

Sehr selten wurde über allergische Reaktionen berichtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation), 2, 262, 263, 266, 267, 272

## 2. Diphtherie-Impfstoff

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, sehr häufig (bei bis zu 20 % der Impflinge) an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, im Einzelfall mit Neigung zu Serombildung. Allgemeinsymptome wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) treten gelegentlich (1 % der Impflinge) und häufiger (bis 10 %) bei hyperimmunisierten (häufiger gegen Diphtherie geimpften) Impfungen auf. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Allergische Reaktionen an der Haut oder an den Atemwegen treten selten auf. Einzelfälle allergischer Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben. Ebenfalls sehr selten kann es zu Erkrankungen des peripheren Nervensystems (Mono- und Polyneuritiden, Neuropathie) kommen.

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen der Nieren (Glomerulonephritis), Thrombozytopenien (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) sowie Vasculitiden berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Diphtherie-Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3, 4, 6, 8, 9, 12, 16, 19, 20, 253–257

## 3. Diphtherie-Tetanus-Impfstoff (DT-Impfstoff) (zugelassen bis 6. Lebensjahr)

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, sehr häufig (bei bis zu 20 % der Impflinge) an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, ausnahmsweise im Einzelfall mit Neigung zu steriler Abszedierung.

Allgemeinsymptome wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) treten gelegentlich (1 % der Impflinge) und häufiger (bis 10 %) bei hyperimmunisierten (häufiger gegen Diphtherie und/oder Tetanus geimpften) Impfungen auf.

*In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Komplikationen der Impfung in Form allergischer Reaktionen an der Haut oder an den Atemwegen treten selten auf. Im Einzelfall kann es zu Erkrankungen des peripheren Nervensystems (Mono- und Polyneuritiden, Neuropathie) kommen, auch Einzelfälle allergischer Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben.

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen der Nieren (Glomerulonephritis), Thrombozytopenien (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) und Vasculitiden berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Diphtherie-Tetanus-Impfung von Kindern auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3, 5, 6, 8, 11, 13–16, 18, 19

#### 4. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoff (DTaP-Impfstoff)

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit einer Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Auch länger anhaltendes schrilles Schreien wurde bei sehr jungen Kindern beobachtet. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) kann es häufig (bei bis zu 10% der Impflinge) auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Nach wiederholten DTaP-Impfungen sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen etwas häufiger. Selten, insbesondere nach der Booster-Impfung, wurde über eine Anschwellung der gesamten Extremität berichtet, die sich jedoch folgenlos zurückbildete. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen treten selten auf. In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) berichtet. Selten werden hypoton-hyporesponsive Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) nach der Gabe von Impfstoffen beobachtet, welche die azelluläre Pertussis-Komponente enthalten.

##### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Komponente im DTP-Impfstoff durch eine moderne azelluläre Pertussis-Komponente wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Einzelne veröffentlichte Kasuistiken (Enzephalopathie) über einen ursächlichen Zusammenhang sind fraglich. Dagegen wurden Kasuistiken von Guillain-Barré-Syndrom (Nervenerkrankung mit fortschreitender Schwäche) und von Apnoe-Anfällen (anfallsweiser Atemstillstand) bei Säuglingen in der Fachliteratur berichtet. In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur auch über vorübergehende Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) und Glomerulonephritis berichtet, die nach der Gabe von Impfstoffen, welche die Diphtherie- und Tetanus-Komponente enthielten, auftraten. Die Krankheitserscheinungen traten im zeitlichen Zusammen-

hang mit der Impfung auf, ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3–9, 12–22

#### 5. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Hib-Impfstoff (DTaP-Hib-Impfstoff)

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Lokalreaktionen und insbesondere Schwellungen können, besonders nach Booster-Impfungen, zunehmen und (selten) die gesamte Extremität betreffen. Die Schwellungen bildeten sich jeweils schnell und folgenlos zurück. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) kann es bei 10–15% der Impflinge auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Auch länger anhaltendes Schreien wurde bei sehr jungen Kindern beobachtet. *In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben

##### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Komponente im DTP-Impfstoff durch eine moderne azelluläre Pertussis-Komponente wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Eine veröffentlichte Kasuistik (Enzephalopathie) über einen ursächlichen Zusammenhang ist fraglich. Demzufolge ist damit auch beim DTaP-Hib-Impfstoff nicht mit einer Enzephalopathie zu rechnen.

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über vorübergehende Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeut-

samen Blutplättchenzahl) und Glomerulonephritis berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Impfstoffen, welche die Diphtherie- und Tetanus-Komponente enthielten, auftraten. Für diesen DTaP-Hib-Impfstoff liegen solche Berichte nicht vor.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch Impfstoffe sowie hinsichtlich der Überlastung des kindlichen Immunsystems durch die Zunahme der gleichzeitig verabreichten Impfantigene und der Verursachung von plötzlichem Kindstod durch Impfungen werden zusammengefasst im Abschnitt 8. DTaP-Hib-IPV-HB-Impfstoff dargestellt.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3–8, 10–16, 18–25

### **6. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Poliomyelitis-Impfstoff (DTaP-IPV-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es häufig bei den Geimpften innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellungen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Lokalreaktionen und insbesondere Schwellung können mit der Booster-Injektion zunehmen und (selten) die gesamte Extremität betreffen. Die Schwellungen bildeten sich schnell und folgenlos zurück. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (manchmal länger) kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Selten tritt Fieber  $\geq 39,5^\circ\text{C}$  auf. Auch länger anhaltendes schrilles Schreien wurde bei sehr jungen Kindern beobachtet. *In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) nach der Gabe von Impfstoffen, welche die azelluläre Pertussis-Komponente enthalten, werden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben, sind bei diesem Kombinationsimpfstoff DTaP-IPV jedoch bisher nicht beobachtet worden.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Komponente im DTP-Impfstoff durch eine moder-

ne azelluläre Pertussis-Komponente wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Eine veröffentlichte Kasuistik (Enzephalopathie) über einen ursächlichen Zusammenhang ist fraglich. Demzufolge ist damit auch beim DTaP-IPV-Impfstoff nicht mit einer Enzephalopathie zu rechnen. In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über vorübergehende Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) und Glomerulonephritis berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Impfstoffen, welche die Diphtherie- und Tetanus-Komponente enthielten, auftraten. Bei diesem Impfstoff liegen bisher keine derartigen Beobachtungen vor.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch Impfstoffe sowie hinsichtlich der Überlastung des kindlichen Immunsystems durch die Zunahme der gleichzeitig verabreichten Impfantigene und der Verursachung von plötzlichem Kindstod durch Impfungen werden zusammengefasst im Abschnitt 8. DTaP-Hib-IPV-HB-Impfstoff dargestellt.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3–8, 10–16, 18–26

### **7. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Poliomyelitis-Hib-Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es sehr häufig innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Gelegentlich kann eine diffuse Schwellung die gesamte Extremität einbeziehen. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Unruhe, Schläfrigkeit, infektiöser Symptomatik oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$  und ungewöhnliches Schreien sind sehr häufig zu beobachten, häufig überschreitet die Temperaturerhöhung  $39,5^\circ\text{C}$  (bei rektaler Messung). *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) nach der Gabe von Impfstoffen, welche die azelluläre Pertussis-Komponente enthalten, werden in der medizinischen

Fachliteratur beschrieben. Einzelfälle wurden auch nach der Gabe dieses Kombinationsimpfstoffs beobachtet.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Komponente im DTP-Impfstoff durch moderne azelluläre Pertussis-Komponenten wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Eine veröffentlichte Kasuistik (Enzephalopathie) über einen ursächlichen Zusammenhang ist fraglich. Demzufolge ist damit auch beim DTaP-IPV-Hib-Impfstoff nicht mit einer Enzephalopathie zu rechnen.

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über vorübergehende Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) und Glomerulonephritis berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Impfstoffen, welche die Diphtherie- und Tetanus-Komponente enthielten, auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch Impfstoffe sowie hinsichtlich der Überlastung des kindlichen Immunsystems durch die Zunahme der gleichzeitig verabreichten Impfantigene und der Verursachung von plötzlichem Kindstod durch Impfungen werden zusammengefasst im Abschnitt 8 DTaP-Hib-IPV-HB-Impfstoff dargestellt.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3–26, 28–31, 58–60, 63–67

### **8. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Poliomyelitis-Hib-Hepatitis-B-Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HB-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es sehr häufig innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Gelegentlich kann eine diffuse Schwellung die gesamte Extremität einbeziehen. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Schläfrigkeit), Unruhe, Reizbarkeit, ungewöhnliches Schreien oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Häufig treten Fieber  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ , virale Infektionen und Infektionen

der oberen Atemwege (Bronchitis) auf, gelegentlich mit Bronchospasmus und Stridor. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit einer Temperaturerhöhung beim Säugling und jungen Kleinkind zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) nach der Gabe von Impfstoffen, welche die azelluläre Pertussis-Komponente enthalten, werden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben; sind bei diesem Kombinationsimpfstoff jedoch bisher nur im Einzelfall beobachtet worden.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Komponente im DTP-Impfstoff durch eine moderne azelluläre Pertussis-Komponente wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Eine veröffentlichte Kasuistik (Enzephalopathie) über den ursächlichen Zusammenhang ist fraglich. Demzufolge ist damit auch beim DTaP-IPV-Hib-HB-Impfstoff nicht mit einer Enzephalopathie zu rechnen. In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über vorübergehende Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) und Glomerulonephritis berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Impfstoffen, welche die Diphtherie- und Tetanus-Komponente enthielten, auftraten. Bei diesem Kombinationsimpfstoff DTaP-IPV-Hib-HB liegen bisher keine Beobachtungen über derartige Komplikationen vor.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch die Hib-Komponente oder andere Impfstoffe oder Mehrfachimpfungen/Mehrfachimpfstoffe werden gelegentlich diskutiert und verbreitet, es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Fakten, die einen solchen Zusammenhang annehmen lassen oder gar beweisen. Zur Thematik liegen eine Vielzahl qualifizierter Studien und Stellungnahmen vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang von Diabetes mellitus Typ 1 mit Impfungen finden konnten (60, 63, 273–280). Zur Frage einer möglichen Überlastung des kindlichen Immunsystems durch die Zunahme der Impfungen ist festzustellen, dass sich trotz Zunahme der Anzahl der Impfstoffe die Anzahl der verabreichten Antigene seit 1900 nicht vergrößert, sondern vermindert hat. Allein die Ablösung des Vollbakterien-Impfstoffs gegen Pertussis durch den azellulären Pertussis-Impfstoff hat zu einer Reduzierung von ca. 3.000 Proteinen auf 2–5 Proteine/Polysaccharide geführt. Insgesamt

werden gegenwärtig in Deutschland mit den Impfstoff-Komponenten gegen 12 Krankheiten an Kinder insgesamt etwa noch 250 Proteine/Polysaccharide verabreicht. Fundierte Untersuchungen und Stellungnahmen von Wissenschaftlern fanden keine Evidenz für die Hypothese, das kindliche Immunsystem sei nicht fähig, sich mit den im Rahmen der heute empfohlenen Impfungen verabreichten Antigenen adäquat auseinander zu setzen (23–31).

Ebenfalls wurde gezielt die Frage eines möglichen ursächlichen Zusammenhangs zwischen verschiedenen Impfungen sowie Mehrfachimpfungen und im zeitlichen Zusammenhang beobachteten Todesfällen bei Säuglingen (plötzlicher Kindstod) untersucht. Die umfassende Untersuchung des *Institute of Medicine* der US-amerikanischen Akademie der Wissenschaften fand keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Mehrfachimpfungen und dem *sudden infant death syndrome* (SIDS)<sup>1)</sup> (Tod eines Säuglings, bei dem auch eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung einschließlich Autopsie und Analyse aller Begleitumstände keine Todesursache finden konnte) (33).

Eine analoge Schlussfolgerung wurde vom Wissenschaftlichen Komitee der Europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel (*Committee for Proprietary Medicinal Products* – CHMP – der *European Medicines Agency* – EMA) nach sorgfältiger Untersuchung eines möglichen ursächlichen Zusammenhangs von hexavalenten Impfstoffen und im zeitlichen Zusammenhang auftretenden Fällen von plötzlichem Säuglingstod/plötzlichem Kindstod<sup>1)</sup> getroffen: ein ursächlicher Zusammenhang der Todesfälle mit den Impfstoffen könne nicht belegt werden, und es ergäbe sich daraus keine Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Impfstoffe. Besonderes Augenmerk galt dabei den Meldungen von 4 Fällen eines plötzlichen Kindstods in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfstoffgabe bei Kindern im 2. Lebensjahr. Diese Fälle wurden als Signal in der Überwachung der Arzneimittelsicherheit bewertet und begründen nach Auffassung des CHMP einen Verdacht, dem durch verstärkte Beobachtung nachzugehen ist (35, 36). Im Jahr 2005 beschied das CHMP eine Anforderung Deutschlands zur Suspendierung der *Marketing Authorisation* für einen der beiden hexavalenten Impfstoffe abschlägig, da die vorliegenden Daten nicht für einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff sprächen. Gefordert wurde erneut eine sorgfältige kontinuierliche Überwachung aller weiterhin auftretenden Fälle von plötzlichem Kindstod im Zusammenhang mit Impfungen sowie entsprechende Studien (37). In Zusammenarbeit von Paul-Ehrlich-Institut und Robert Koch-Institut läuft eine solche Studie. In einer deutschen Veröffentlichung wurden 6 SIDS-Fälle zusammengestellt (39). Der ursächliche Zusammenhang wurde als unklar bewertet, die Darstellung sollte vorrangig Eltern und Ärzte sensibilisieren. In zwei Entgegnungen wurde auf erhebliche sachliche Mängel der Arbeit aufmerksam gemacht und insbesondere die Empfehlung zur Abkehr von hexavalenten Impfstoffen und stattdessen dem Übergang auf 5-valente Impfstoffe einer kritischen Wertung unterzogen (40, 41). 2007 wurden die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie (Untersuchungszeitraum 1998–2001)

veröffentlicht, welche die Impfdaten von 307 Fällen von SIDS und 971 Kontrollen auswertete. Einbezogen wurden auch die Daten der SIDS-Fälle nach Einführung der hexavalenten Impfstoffe im Oktober 2000. Es wurde keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko von SIDS nach hexavalenter Impfung gefunden (42). Das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (der WHO) schätzte 2005 die Situation ein und fand keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen hexavalenten Impfstoffen und SIDS. Verwiesen wurde neben den Daten aus Deutschland unter anderem auf eine italienische Studie der Jahre 1999–2003, bei der sich in 5 Geburtskohorten keine Signale für einen solchen Zusammenhang fanden. Neue Impfstoffe seien in Deutschland und Italien eingeführt worden, die SIDS-Fälle jedoch erheblich zurückgegangen (27).

1) Als „Plötzlicher Kindstod“ (im englischsprachigen Schrifttum *sudden unexpected death* – SUD) wird der plötzliche und unerwartete Todesfall im frühen Kindesalter aus geklärt oder ungeklärter Ursache definiert, während die Definition *sudden infant death syndrome* – SIDS (plötzlicher Säuglingstod) den plötzlichen unerwarteten Todesfall bei einem Säugling bezeichnet, bei dem auch nach Autopsie und unter Berücksichtigung aller Begleitumstände und der Vorgeschichte die Todesursache ungeklärt bleibt.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 3–42, 58–60, 63–67, 74–85

## 9. Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfstoff (FSME-Impfstoff) (für Jugendliche und Erwachsene ab 12. Lebensjahr)

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich mit Anschwellung der Lymphknoten. Häufig werden innerhalb der ersten 1–4 Tage Allgemeinsymptome wie Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden sowie Missempfindungen wie Taubheitsgefühl und Kribbeln beobachtet. Häufig treten Arthralgien und Myalgien auf; bei Manifestation im Nackenbereich können sie mit meningitischen Zeichen verwechselt werden. Die Symptome werden vor allem nach der ersten Impfung beobachtet, nach weiteren Impfungen werden sie seltener. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

In Einzelfällen wurden allergische Reaktionen beobachtet. Ebenfalls wurde über Einzelfälle von Erkrankungen des Nervensystems berichtet (Neuritis, Polyneuritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis).

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung

Die Verursachung oder die Auslösung eines akuten Schubs von Multipler Sklerose oder anderer demyelinisierender Erkrankungen durch die FSME-Impfung wird bei zeitlichem Zusammentreffen gelegentlich diskutiert, es gibt außer

einer Studie mit begrenzter Fallzahl jedoch keine weiteren Fakten, die einen solchen Zusammenhang annehmen lassen oder ausschließen können.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 43–46

#### 10. Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfstoff (FSME-Impfstoff) (für Kinder vom 1.–12. Lebensjahr)

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich mit Anschwellung der Lymphknoten. Vor allem nach der ersten Impfung können Temperaturerhöhung (>38°C bei 5% der 3- bis 11-jährigen und bei 15% der 1- bis 2-jährigen Kinder) und grippale Symptome, gelegentlich auch Übelkeit und Erbrechen, auftreten. Arthralgien und Myalgien im Nackenbereich können mit meningitischen Zeichen verwechselt werden. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

In Einzelfällen wurden allergische Reaktionen (Urtikaria, Stridor, Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypertension) beobachtet. Ebenfalls wurde nach FSME-Impfstoffen bei Kindern über Einzelfälle von Erkrankungen des Nervensystems berichtet (Neuritis, Polyneuritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner unter 10. FSME-Impfstoff (ab 12. Lebensjahr)

#### 11. Gelbfieber-Impfstoff

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, nach der Impfung an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Grippeähnliche Symptome wie leichtes Fieber, Frösteln sowie Kopf-, Muskel-, Gelenk- und Gliederschmerzen treten ebenfalls häufig innerhalb von 4–7 Tagen nach der Impfung auf. *In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

Bei bestehender Hühnereiweiß-Allergie besteht die Gefahr schwerer allergischer Reaktionen, deshalb darf in diesem Fall nicht geimpft werden. Allergische Reaktionen auf andere Bestandteile des Impfstoffs sind selten. In der medizinischen Fachliteratur wird seit Einführung des Saatvirussystems im Jahr 1945 über wenige Einzelfälle von Gelbfieber-Impfstoff-assoziierten neurotrophen Erkrankungen (Enzephalitis/Enze-

phalopathie, Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom) nach der Gelbfieber-Impfung (vor allem von Kleinkindern, aber nicht beschränkt auf diese Altersgruppe, das Risiko scheint auch bei Personen über 60 Jahre erhöht zu sein) berichtet. Die Rate zentralnervöser Erkrankungen nach Gelbfieber-Impfung wird mit 1 pro 8 Millionen Impfungen veranschlagt. Weltweit wurde seit 1996 über 29 Einzelfälle von schwer und sogar tödlich verlaufenden (62% letal verlaufend) Gelbfieber-Impfstoff-assoziierten viszerotropen Erkrankungen mit multiplen Organschäden berichtet. Alle Erkrankungen traten innerhalb von 10 Tagen nach der Impfung auf. Ein ursächlicher Zusammenhang der Erkrankungen mit der Gelbfieber-Impfung gilt als begründet. Das Risiko der Erkrankung scheint bei Personen über 60 Jahre erhöht zu sein, es wurde jedoch auch über Erkrankungen bei jüngeren Personen berichtet. Die meisten Patienten hatten immunmodulierende Vorerkrankungen, 4 Patienten waren thymektomiert.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 47–57

#### 12. Haemophilus-influenzae-Typ-b-Impfstoff (Hib-Impfstoff)

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, selten einmal auch zu sich schnell wieder zurückbildender erheblicher Schwellung der gesamten Extremität. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (manchmal länger) kann es gelegentlich auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung (bis zu 10%), Frösteln, Schweißausbruch, leichte Muskel- und Gelenkschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Selten tritt bei kleinen Kindern länger anhaltendes schrilles Schreien auf.

##### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Einzelfälle allergischer Reaktionen sind möglich.

##### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Krämpfe und Guillain-Barré-Syndrom berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Hib-Impfung von Kindern auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

##### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch die Hib-Schutzimpfung werden zwar

gelegentlich vertreten und verbreitet, es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Hinweise, die einen solchen Zusammenhang annehmen lassen oder beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten (42–46, 50–51, 220–224).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 58–67

### 13. Haemophilus-influenzae/Hepatitis-B-Impfstoff (Hib-HB-Impfstoff)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es häufig (bei 1–10 % der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung, gelegentlich auch zu sich schnell wieder zurückbildender erheblicher Schwellung mit Bewegungseinschränkung und Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten, selten einmal auch zu sich schnell wieder zurückbildender erheblicher Schwellung der unteren Extremitäten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, kommt es häufig (bei bis zu 10 % der Impfungen) zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Schweißausbruch, leichte Muskel- und Gelenkschmerzen oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Auch länger anhaltendes schrilles Schreien wurde bei sehr jungen Kindern beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen treten selten auf. Im Einzelfall ist auch einmal mit einer allergischen Sofortreaktion (anaphylaktischer Schock) zu rechnen.

#### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über das Auftreten von neurologischen Störungen (Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Myelitis, Opticusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) und Erkrankungen anderer Organe (Arthritiden, Angioödem, Erythema multiforme, Lupus erythematodes, Thrombozytopenie, Vaskulitis) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit Hepatitis-B-Impfstoff auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### Hypothesen und unbewiesene Behauptungen

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung von Diabetes mellitus Typ 1 durch die Hib-Komponente werden zwar gelegentlich diskutiert, es gibt jedoch keinerlei wissenschaftlichen Fakten, die einen solchen Zusammenhang annehmen lassen oder beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten (60, 63, 274–278).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 58–67, 74–85, 274–278

### 14. Hepatitis-A-Impfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei etwa 4 % der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung und Schwellung oder Schmerzen (häufigstes Symptom) kommen. Allgemeinsymptome wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit sowie Leibscherzen und Störungen des Magen-Darm-Traktes kommen ebenfalls häufig (1–10 %) vor. Eine Erhöhung der Leberenzymwerte wird sehr selten (<1:10.000) in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Selten werden allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urtikaria) und sehr selten Erythema multiforme nach der Impfung beobachtet.

#### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über das Auftreten von neurologischen Störungen (Enzephalitis, Opticusneuritis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom) sowie über Blutgerinnungsstörungen (thrombozytopenische Purpura) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 68–73

### 15. Hepatitis-B-Impfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei 1–10 % der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhal-

tend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Allgemeinsymptome wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit sind selten. Eine Erhöhung der Leberenzymwerte wird vereinzelt (<1:10.000) in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung beobachtet. *In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

In Einzelfällen wird über anaphylaktische und allergische Reaktionen (Vaskulitis, Urtikaria, niedriger Blutdruck) nach Hepatitis-B-Impfung berichtet.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Sehr selten wurde in der medizinischen Fachliteratur über das Auftreten von neurologischen Störungen (Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Myelitis, Opticusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) und Erkrankungen anderer Organe (Arthritiden, Angioödem, Erythema multiforme, Lupus erythematodes, Thrombozytopenie) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Hepatitis-B-Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Seit den 1990er Jahren wurden wiederholt Berichte veröffentlicht, dass die Hepatitis-B-Impfung als Auslöser für das Auftreten oder die Progression von Multipler Sklerose (MS) verantwortlich sei (u. a. 93). Ausgehend von diesen Berichten wurden eine Vielzahl von Stellungnahmen (u. a. 86, 87, 94) sowie eine ausführliche Analyse des Erkenntnisstandes durch das *Immunization Safety Committee* des *Institute of Medicine* (102) veröffentlicht, die diesen Berichten entgegentraten. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien (88, 89, 91, 96, 97) sowie eine *Case cross-over study* (99) zu diesem Thema durchgeführt und publiziert. Mit Ausnahme einer Studie von Hernán (100) wurde jedoch bisher in keiner dieser Studien ein signifikantes Risiko für das Auftreten der MS bzw. von anderen demyelinisierenden Erkrankungen nach HB-Impfung beschrieben. Deshalb sorgte die Hernán-Studie (100), in der ein gering erhöhtes MS-Risiko nach HB-Impfung gefunden wurde, für besondere Aufmerksamkeit. Die WHO hat verschiedene methodische Mängel der Studie diskutiert. Eine Übersicht über die hier genannten Studien findet sich auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts. Zusammenfassend ist festzustellen, dass es nach derzeitigem Kenntnisstand keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen MS und Hepatitis-B-Impfung gibt.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 74–106

## **16. Hepatitis-A/Hepatitis-B-Impfstoff (HA/HB-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei 1–10% der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung und Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle kommen. Allgemeinsymptome, wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen (Myalgie, Arthralgie), Übelkeit, Erbrechen und Schwindel kommen selten vor. Eine Erhöhung der Leberenzymwerte wird sehr selten (<1:10.000) in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

Sehr selten werden allergische Reaktionen bis zum hyperergischen Schock oder unter dem Bild einer Serumkrankheit mit Hauterscheinungen (Pruritus, Urtikaria,) und Gefäßstörungen (Vaskulitis) nach der Impfung beobachtet.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über das Auftreten von neurologischen Störungen (Menigitis, Enzephalitis, Enzephalopathie, Polyneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) sowie über Erkrankungen anderer Organe (Arthritiden, Angioödem, Erythema multiforme, akute Exazerbation einer Autoimmun-Hepatitis, Lupus erythematodes, Thrombozytopenie) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Die Verursachung oder die Auslösung eines akuten Schubs von Multipler Sklerose oder anderer demyelinisierender Erkrankungen durch die Hepatitis-B-Komponente der HA/HB-Impfung wird zwar gelegentlich behauptet oder diskutiert, es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Fakten, die einen solchen Zusammenhang beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien und Stellungnahmen vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten. Eine ausführliche Darstellung zu dieser Frage findet sich unter 15. Hepatitis-B-Impfstoff.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), siehe unter 14. HA-Impfstoff, 15. HB-Impfstoff

## 17. Humaner Papillomavirus-Impfstoff

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kam es innerhalb von 1–5 Tagen sehr häufig ( $\geq 10\%$ ) an der Impfstelle zu Rötung, Schwellung und Schmerzen, bei einem kleineren Anteil der Impfungen auch zu Blutung und Juckreiz. Schwellung und Rötung nahmen bei der 2. und 3. Impfung etwas zu. Leichtes Fieber (bis  $38,9^\circ\text{C}$ ) wurde bei Impfungen sehr häufig ( $\geq 10\%$ ), moderates Fieber (bis  $39,9^\circ\text{C}$ ) häufig ( $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ ) beobachtet. An weiteren Allgemeinreaktionen wurden Kopf- und Gelenkschmerzen sowie gastrointestinale Symptome registriert. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Selten ( $< 1\%$ ) wurden im Rahmen der klinischen Studien Fälle von Urtikaria berichtet.

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

1 Fall von Bronchospasmus, 2 Fälle von Asthma und 6 Fälle von Arthritis traten im zeitlichen Zusammenhang mit den im Rahmen der klinischen Studien durchgeführten Impfungen von 11.813 Personen auf (innerhalb von 15 Tagen).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 107–114

## 18. Influenza-Impfstoff

### Lokal und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich innerhalb von 1–3 Tagen an der Impfstelle zu leichten Schmerzen, Rötung und Schwellung kommen, gelegentlich auch zu Verhärtungen oder Schwellung der zugehörigen Lymphknoten. Ebenfalls kann es nach der Impfung zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Frösteln, Übelkeit, Unwohlsein, Müdigkeit, Schwitzen, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen kommen. Die letztgenannten Allgemeinreaktionen dürften der Grund dafür sein, dass die Influenza-Impfung fälschlicherweise für das Auftreten Influenza-ähnlicher Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung verantwortlich gemacht wird. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Sehr selten werden allergische Reaktionen an Haut (gelegentlich mit Juckreiz und Urtikaria) und Bronchialsystem beobachtet; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet. Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist eine Gegenanzeige gegen die Impfung, da der Impfstoff in Hühnerembryonen produziert wird. Ebenfalls sehr selten kann es zu einer Vaskulitis oder einer vorübergehenden Thrombozytopenie kommen

(Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl), als deren Folge Blutungen auftreten können

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Influenza-Impfung und vorübergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Erythema exsudativum multiforme, Uveitis, Neuritis, Neuralgie, Paraesthesien, Krampfanfälle (eine umfassende Analyse der möglichen neuralen Komplikationen der Influenza-Impfung führte das *Immunization Safety Committee* des (US) *Institute of Medicine* durch – 117) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Kasuistiken fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

Im Zusammenhang mit einer Massenimpfung von US-Bürgern gegen die sogenannte „Schweinegrippe“ im Jahr 1976 trat das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) gehäuft auf. In der Folgezeit wurde das GBS nur noch in Einzelfällen nach einer Influenza-Schutzimpfung beobachtet. In einer umfassenden Analyse gelangte das *Immunization Safety Committee* des (US) *Institute of Medicine* zu der Einschätzung, dass die vorliegenden Daten weder einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Influenza-Impfung und GBS stützen noch ausschließen können (117). Wenn moderne Influenza-Impfstoffe überhaupt ein GBS-Risiko beinhalten, dürfte das Risiko sehr niedrig sein (1:1 Million Impfungen).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 115–121

## 19. Masern-Impfstoff

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei bis zu 5% der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen; gelegentlich auch verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie häufigen Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung (5–15%), Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden. Im Abstand von 5–14 Tagen nach der Impfung können bei etwa 2% der Impfungen Symptome im Sinne einer leichten „Impfkrankheit“ auftreten: Fieber verbunden mit einem schwachen masernähnlichen Ausschlag. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene

Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet.

Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist grundsätzlich keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige auf Hühnerfibroblasten hergestellte Impfstoffe keinerlei Ovalbumin bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

Nach Masern-Erkrankung ist die Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis (Krämpfe, Herdsymptome, Halbseitenlähmung) bei schwer Immundefizienten nicht selten. Nach Masern-Impfung sind in der Weltliteratur nur wenige Fälle beschrieben (122), darunter 1998 die Erkrankung eines Kindes im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung, bei dem durch Hirnbiopsie Masern-RNA nachgewiesen wurde; die Sequenzierung gestattete die Identifikation als Impfvirus (128). Die Komplikation tritt 5 Wochen bis 8 Monate nach der Impfung bei schwer immunsupprimierten Individuen auf und verläuft meist tödlich.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis, als möglicher Ausdruck einer zerebellären Ataxie gedeutete flüchtige Gangunsicherheit) sowie über Erythema exsudativum multiforme berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Masern-Impfung auftraten. Auch über Hautblutungen bei verminderter Blutplättchenzahl (thrombozytopenische Purpura) wurde in Einzelfällen berichtet, rasches und folgenloses Abklingen ist die Regel. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln. Die Komplikation „akute Enzephalitis“ nach natürlichen Masern ist unbestritten, während die Komplikation „akute Enzephalitis/Enzephalopathie“ nach Masern-Impfung noch immer kontrovers diskutiert wird. Die UK *National Childhood Encephalopathy Study* fand eine erhöhte Rate von Enzephalopathie oder komplizierten Krämpfen zwischen 7 und 14 Tagen nach der Impfung ohne bleibende Schäden (125, 126). Eine kürzlich veröffentlichte Studie unter Einbeziehung von 2 Millionen Kindern in den USA fand kein erhöhtes Enzephalopathie-Risiko nach Masern-Mumps-Röteln-Impfung (135). In einer umfassenden Analyse des bis 1994 vorliegenden Schrifttums stellte das *Vaccine Safety Committee des Institute of Medicine* der (US) *Academy of Sciences* fest, dass die vorliegenden Daten weder die Anerkennung eines ursächlichen Zusammenhangs noch dessen Ausschluss zuließen (122).

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist als tödlich verlaufende Masernspätfolge bekannt. Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang mit der Masern-Impfung liegen nicht vor, auch nicht für durch eine Impfung ausgelöste oder verschlimmerte SSPE nach natür-

lichen Masern. Die genetische Charakterisierung des Virusmaterials von SSPE-Patienten ergab jeweils Virussequenzen, die dem natürlichen Virustyp der Masern entsprachen (132). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch die Untersuchungen des Instituts für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg. Das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) konnte auf Grund der Datelage weder den ursächlichen Zusammenhang zwischen SSPE und Masern-Impfung wahrscheinlich machen noch diesen ausschließen. Eindeutig ist der Rückgang von SSPE (mit entsprechender zeitlicher Verzögerung) nach erfolgreichen Masern-Impfprogrammen (134).

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder Begünstigung von Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung) oder Autismus (geistige Behinderung mit realitätsfernem Verhalten) durch die Schutzimpfung werden zwar gelegentlich vertreten und verbreitet (u. a. 136, 144, 149), es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Hinweise, die einen solchen Zusammenhang beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien und Stellungnahmen vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten (u. a. 133, 138, 142, 145, 148, 155, 56).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 122–156

## **20. Mumps-Impfstoff**

### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei bis zu 5% der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen; gelegentlich auch verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden.

Im Abstand von 1–4 Wochen nach der Impfung können gelegentlich Symptome im Sinne einer leichten „Impfkrankheit“ auftreten: Fieber verbunden mit einer leichten Schwellung der Ohrspeicheldrüse. Selten werden eine vorübergehende leichte Hodenschwellung oder eine ebenfalls leichte und vorübergehende Reaktion der Bauchspeicheldrüse (Enzymanstieg) beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinsymptome vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet.

Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist grundsätzlich keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige Impfstoffe keinerlei bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

Bei den in Deutschland zugelassenen Mumps-Impfstoffen auf der Grundlage des vom Mumps-Impfstamm „Jeryl Lynn“ abgeleiteten Impfvirus finden sich weltweit nur selten Berichte über eine Hirnhautentzündung (Meningitis) nach Impfung, Fälle von virologisch bestätigter impfassoziierter Meningitis wurden bisher nicht berichtet. Diese Feststellung wurde 2006 erneut vom *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (WHO) getroffen (194).

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Enzephalitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, als möglicher Ausdruck einer zerebellären Ataxie gedeutete flüchtige Gangunsicherheit), Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und allergische Hauterkrankungen (Erythema exsudativum multiforme) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder Begünstigung von Diabetes mellitus Typ 1 durch die Mumps-Schutzimpfung werden zwar gelegentlich vertreten und verbreitet, es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Hinweise, die einen solchen Zusammenhang wahrscheinlich machen oder beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten (186–191, 273–280).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 186–194, 273–280

## **21. Masern-Mumps-Impfstoff**

### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig, (bei bis zu 5% der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen; gelegentlich auch verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden.

Im Abstand von 1–4 Wochen nach der Impfung können bei 1–2% der Impflinge Symptome im Sinne einer leichten „Impfkrankheit“ auftreten: Fieber verbunden mit einem schwachen masernähnlichen Ausschlag; auch eine

leichte Schwellung der Ohrspeicheldrüse kann gelegentlich auftreten. Selten werden eine vorübergehende leichte Hodenschwellung oder eine ebenfalls leichte und vorübergehende Reaktion der Bauchspeicheldrüse (Enzymanstieg) beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinsymptome vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen.

Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet. Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist grundsätzlich keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige Impfstoffe keinerlei Ovalbumin bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

Auch über Hautblutungen bei verminderter Blutplättchenzahl (thrombozytopenische Purpura) wurde nur in Einzelfällen berichtet, rasches und folgenloses Abklingen ist die Regel; schwerere Verläufe wurden in Einzelfällen berichtet. Bei den in Deutschland zugelassenen Mumps-Impfstoffen (Mumpsvirus-Impfkomponenten in Kombinationsimpfstoffen) auf der Grundlage des vom Mumps-Impfstamm „Jeryl Lynn“ abgeleiteten Impfvirus finden sich weltweit nur selten Berichte über eine Hirnhautentzündung (Meningitis) nach Impfung, Fälle von virologisch bestätigter impfassoziierter Meningitis wurden bisher nicht berichtet. Diese Feststellung wurde 2006 erneut vom *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (WHO) getroffen (194).

Hinsichtlich der Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis nach Impfung wird auf die dazu gemachten Ausführungen unter 19. Masernimpfstoff verwiesen. Im Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Impfung wurde die Komplikation bisher nicht nachgewiesen.

### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis, als möglicher Ausdruck einer zerebellären Ataxie gedeutete flüchtige Gangunsicherheit) sowie Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und allergische Hauterkrankungen (Erythema exsudativum multiforme) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

Hinsichtlich der Komplikationen, akute Masern-Impfenzephalitis/Enzephalopathie und subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) wird auf die dazu gemachten Ausführungen unter 19. Masernimpfstoff verwiesen.

### Hypothesen und unbewiesene Behauptungen

Zu Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder Begünstigung von Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung) oder Autismus (geistige Behinderung mit realitätsfernem Verhalten) durch die Masern-Komponente oder von Diabetes mellitus Typ 1 durch die Mumps-Komponente siehe die Ausführungen unter 19. Masernimpfstoff und 20. Mumps-Impfstoff.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), und unter 19. Masernimpfstoff und 20. Mumpsimpfstoff

## 22. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (MMR-Impfstoff)

### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend (bei bis zu 5% der Impflinge), an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen; gelegentlich auch verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie häufigen Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung (5–15% der Impflinge), Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden.

Im Abstand von 1–4 Wochen nach der Impfung können bei etwa 2% der Impflinge Symptome im Sinne einer leichten, nicht übertragbaren „Impfkrankheit“ auftreten: Fieber verbunden mit einem schwachen masernähnlichen Ausschlag. Auch eine leichte Schwellung der Ohrspeicheldrüse kann gelegentlich auftreten. Von Jugendlichen und Erwachsenen (sehr selten bei Kindern) sind vorübergehende Gelenkbeschwerden (Arthralgie) berichtet worden. Selten werden eine vorübergehende leichte Hodenschwellung oder eine ebenfalls leichte und vorübergehende Reaktion der Bauchspeicheldrüse (Enzymanstieg) beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### Komplikationen

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet. Sehr selten werden bei Jugendlichen und Erwachsenen nach der Impfung länger anhaltende Gelenkentzündungen (Arthritiden) beobachtet.

Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist grundsätzlich keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige Impfstoffe keinerlei Ovalbumin bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

Auch über Hautblutungen bei verminderter Blutplättchenzahl (thrombozytopenische Purpura) wurde nur in Einzelfällen berichtet, rasches und folgenloses Abklingen

ist die Regel, schwerere Verläufe wurden in Einzelfällen berichtet. Sehr selten werden bei Jugendlichen und Erwachsenen länger anhaltende Gelenkentzündungen (Arthritiden) beobachtet. Bei den in Deutschland zugelassenen Mumps-Impfstoffen (Mumpsvirus-Impfkomponenten in Kombinationsimpfstoffen) auf der Grundlage des vom Mumps-Impfstamm „Jeryl Lynn“ abgeleiteten Impfvirus finden sich weltweit nur selten Berichte über eine Hirnhautentzündung (Meningitis) nach Impfung, Fälle von virologisch bestätigter impfassoziierter Meningitis wurden bisher nicht berichtet. Diese Feststellung wurde 2006 erneut vom *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (WHO) getroffen (194). Nach Masernerkrankung ist die Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis (Krämpfe, Herdsymptome, Halbseitenlähmung) bei schwerer Immundefizienz nicht selten. Nach Masern-Impfung sind in der Weltliteratur nur wenige Fälle beschrieben (122), darunter 1998 die Erkrankung eines Kindes im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung, bei dem durch Hirnbiopsie Masern-RNA nachgewiesen wurde, die Sequenzierung gestattete die Identifikation als Impfvirus (128). Die Komplikation tritt 5 Wochen bis 8 Monate nach der Impfung bei schwer immunsupprimierten Individuen auf und verläuft meist tödlich.

### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis, als möglicher Ausdruck einer zerebellären Ataxie gedeutete flüchtige Gangunsicherheit) sowie über chronische Gelenkentzündung und Erythema exsudativum multiforme berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der MMR-Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln. Die Komplikation „akute Enzephalitis nach natürlichen Masern“ ist unbestritten, während die Komplikation akute Enzephalitis/Enzephalopathie nach Masern-Impfung noch immer kontrovers diskutiert wird. Die UK *National Childhood Encephalopathy Study* fand eine erhöhte Rate von Enzephalopathie oder komplizierten Krämpfen zwischen 7 und 14 Tagen nach der Impfung ohne bleibende Schäden (125, 126). Eine kürzlich veröffentlichte Studie unter Einbeziehung von 2 Millionen Kindern in den USA fand kein erhöhtes Enzephalopathie-Risiko nach Masern-Mumps-Röteln-Impfung (135). In einer umfassenden Analyse des bis 1994 vorliegenden Schrifttums stellte das *Vaccine Safety Committee des Institute of Medicine* der (US) *Academy of Sciences* fest, dass die vorliegenden Daten weder die Anerkennung eines ursächlichen Zusammenhangs noch dessen Ausschluss zuließen (122).

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist als tödlich verlaufende Masernspätfolge bekannt. Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang mit der

Masern-Impfung liegen nicht vor, auch nicht für durch eine Impfung ausgelöste oder verschlimmerte SSPE nach natürlichen Masern. Die genetische Charakterisierung des Virusmaterials von SSPE-Patienten ergab jeweils Virussequenzen, die dem natürlichen Virustyp der Masern entsprechen (132). In die gleiche Richtung gehen auch die Untersuchungen des Instituts für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg. Das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) konnte auf Grund der Datenlage weder den ursächlichen Zusammenhang zwischen SSPE und Masern-Impfung wahrscheinlich machen noch diesen ausschließen. Eindeutig ist der Rückgang von SSPE (mit entsprechender zeitlicher Verzögerung) nach erfolgreichen Masernimpfprogrammen (134).

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder Begünstigung von Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung), Autismus (geistige Behinderung mit realitätsfernem Verhalten) durch die Schutzimpfung werden zwar gelegentlich vertreten und verbreitet (u. a. 136, 144, 149), es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Hinweise, die einen solchen Zusammenhang beweisen. Zur Thematik liegt eine Vielzahl qualifizierter Studien vor, die keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang der postulierten Krankheit mit der Impfung finden konnten (u. a. 133, 138, 142, 145, 148, 155, 156). Eine umfangreiche dänische Studie glied die Daten aller im Lande von 1991 bis 1998 geborenen Kinder mit den Daten des nationalen Registers über autistische Erkrankungen ab und fand keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang (165). Das *Vaccine Safety Committee des Institute of Medicine* der (US) *National Academies of Sciences* bestätigte in seinem Bericht 2004 (168) noch einmal das Ergebnis der 2001 (148) durchgeführten Analyse, dass keine Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus gefunden werden konnte. Erweitert wurde die Aussage 2004 auch bezüglich einer fehlenden Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen anderen Impfstoffen und Autismus. Der Zusammenhang Masern-Erkrankung/MMR-Impfung und SSPE wird unter 19. diskutiert.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 122–170, 186–194, 223–228, 273–280

### **23. Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoff (MMR-V-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es an der Injektionsstelle sehr häufig (>10% der Impflinge) zu vorübergehender Rötung und Schmerzhaftigkeit, häufig (bis 10%) verbunden mit einer lokalen Schwellung. Von der Varizellen-Impfung ist bekannt, dass diese Lokalreaktionen nach der 2. Impfung und insbesondere bei älteren Impfungen ausgeprägter sein können. Gelegentlich ist diese Lokalreak-

tion mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten, einer Schwellung der Ohrspeicheldrüse sowie Allgemeinsymptomen (Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Durchfall, Erbrechen, Reizbarkeit, Schreien, Schlaflosigkeit) verbunden. Eine moderate Temperaturerhöhung (>39°C bei oraler/axillarer Messung) wurde bei klinischen Studien (Kleinkinder) sehr häufig und eine Temperaturerhöhung von >39°C häufig (bei bis zu 10% der Impflinge) registriert. Nach MMR- bzw. Varizellen-Impfung sind im Abstand von 1–4 Wochen nach der Impfung Symptome im Sinne einer „Impfkrankheit“ bekannt: Fieber und schwache masernähnliche oder makulopapulöse bzw. papulovesikuläre Hautausschläge bei 1–3% der Impflinge. Hautausschläge wurden nach MMR-V-Impfung bei bis zu 10% der Impflinge beobachtet. Nach der MMR-Impfung sind bei Jugendlichen und Erwachsenen vorübergehende Gelenkbeschwerden (Arthralgien), selten auch einmal eine vorübergehende leichte Hodenschwellung oder eine ebenfalls leichte und vorübergehende Reaktion der Bauchspeicheldrüse (Enzymanstieg) beobachtet worden. Über Einzelfälle von Arthralgien wurden auch nach der Markteinführung des MMR-V-Impfstoffs berichtet.

#### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktionen) wurde in Einzelfällen berichtet. (Anmerkung: Eine anamnestisch angegebene Allergie gegen Hühnereiweiß ist in der Regel keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da der MMR-V-Impfstoff, der auf embryonalen Hühnerzellen vermehrte Masern- und Mumpsviren enthält, nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Restmenge Ovalbumin aufweist.)

Sehr selten wurden bei Jugendlichen und Erwachsenen nach der MMR-Impfung länger anhaltende Gelenkentzündungen (Arthritiden) beobachtet, ihr Vorkommen nach der MMR-V-Impfung ist nicht auszuschließen.

Nach Varizellen-Impfung wurde über Einzelfälle von Herpes zoster (Gürtelrose) und Pneumonie bei gesunden und immundefizienten Impfungen in der Literatur berichtet, ebenso über eine Übertragung von einem Impfling mit exanthematischer „Impfkrankheit“ auf eine (zumeist immunsupprimierte) Kontaktperson. Nach Markteinführung des MMR-V-Impfstoffs wurde über Herpes-zoster-Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet.

Einzelfälle von Hautblutungen bei verminderter Blutplättchenzahl (thrombozytopenische Purpura) wurden in der Literatur nach MMR-Impfung und nach der Markteinführung von MMR-V-Impfstoff berichtet, rasches und folgenloses Abklingen ist die Regel, schwerere Verläufe treten nur in Einzelfällen auf. Bei den in Deutschland zugelassenen Mumps-Impfstoffen (Mumpsvirus-Impfkomponenten in Kombinationsimpfstoffen) auf der Grundlage

des vom Mumps-Impfstamm „Jeryl Lynn“ abgeleiteten Impfvirus finden sich weltweit nur selten Berichte über eine Hirnhautentzündung (Meningitis) nach Impfung, Fälle von virologisch bestätigter impfassoziierter Meningitis liegen bisher nicht vor. Diese Feststellung wurde 2006 erneut vom *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* getroffen (194).

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Enzephalitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis, als möglicher Ausdruck einer zerebellären Ataxie gedeutete flüchtige Gangunsicherheit) sowie über chronische Gelenkentzündung und Erythema exsudativum multiforme berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der MMR-Impfung oder der Varizellen-Impfung auftraten. Einzelbeobachtungen liegen auch nach der Markteinführung des MMR-V-Impfstoffs vor. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Nach der in der internationalen Literatur überwiegend vertretenen Auffassungen handelt es sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen. Dies gilt auch für das nach Markteinführung des MMR-V-Impfstoffs berichtete Kawasaki-Syndrom (mukokutanen Lymphknotensyndrom). In der deutschen und internationalen Literatur finden sich sehr selten Berichte im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung. Die Ätiologie des Syndroms ist ungeklärt, eine infektiöse Genese ist wahrscheinlich, für eine Rolle der Impfung gibt es keinerlei Evidenz. Hinsichtlich der Fragestellung „akute Impfenzephalitis/Enzephalopathie“ wird auf die Ausführungen unter 19. Masern-Impfstoff und 22. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff verwiesen.

#### **Hypothesen und unbewiesene Behauptungen**

Zu den Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder Begünstigung von Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung), Autismus (geistige Behinderung mit realitätsfernem Verhalten) durch die Masern-, Mumps- oder MMR-Impfung wird auf die Ausführungen unter 19. Masern-Impfstoff, 20. Mumps-Impfstoff und 22. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff verwiesen.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner unter 19. Masern-Impfstoff, 20. MMR-Impfstoff und 41. Varizellen-Impfstoff

#### **24. Meningokokken-(Polysaccharid-)Impfstoff (Serogruppen A, C und A, C, W135, Y)**

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es gelegentlich innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger andauernd, an der Impfstelle zu leichten Schmerzen, Rötung und Schwellung.

Schwerere Lokalreaktionen sind selten, sie können unter anderem bei fälschlicherweise intrakutan vorgenommener Injektion auftreten. Selten sind nach der Impfung Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen oder gastrointestinale Beschwerden. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

Selten treten Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Serumkrankheit) auf; über anaphylaktoide Sofortreaktionen wurde in Einzelfällen berichtet.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Meningokokken-Impfung und Erkrankungen des Nervensystems berichtet (Parästhesien, Meningismus, Krämpfe) sowie Nierenentzündungen berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 172–177

#### **25. Meningokokken-(Konjugat-)Impfstoff der Serogruppe C**

##### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es häufig innerhalb von 2–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Druckempfindlichkeit und Schwellung, selten zu stärkerer Lokalreaktion, welche die Bewegung stört. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie Temperaturerhöhung bis zu 38°C (selten bis 39,5°C) sowie Reizbarkeit, Schläfrigkeit, unruhiger Schlaf und Magen-Darm-Beschwerden (Erbrechen, Durchfall) kommen. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

##### **Komplikationen**

Allergische Reaktionen sind sehr selten. In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit einer Temperaturerhöhung beim Säugling und jungen Kleinkind zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde nach der Markteinführung des Impfstoffs über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Impfung und Stevens-Johnson-Syndrom sowie Erythema multiforme berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang

mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich bei diesen Einzelfallberichten um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln. Eine englische Arbeitsgruppe hat bei 106 Kindern mit nephrotischem Syndrom die Zeiträume vor (63 Rezidive innerhalb von 12 Monaten) und nach (96 Rezidive innerhalb von 12 Monaten) der MenC-Impfung verglichen und eine statistisch signifikant höhere Rate im Zeitraum nach der Impfung festgestellt. Der ursächliche Zusammenhang zur Impfung bleibt offen (152a).

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 178–185

## 26. Pertussis-Impfstoff, azellulär

### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten.

Gelegentlich kann es ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Auch länger anhaltendes schrilles Schreien wurde bei Säuglingen und jungen Kleinkindern beobachtet. Erwachsene beschreiben gelegentlich muskelkaterähnliche Beschwerden und eine später einsetzende Muskelschwellung, beides bildet sich spontan zurück. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind selten einmal auch zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Allergische Reaktionen treten sehr selten auf. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, der sich schnell und folgenlos zurückbildet) nach azellulärer Pertussis-Impfung werden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben.

### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Ablösung der früher verwendeten Vollbakterien-Pertussis-Impfstoffe durch moderne azelluläre Impfstoffe wurde über zentralnervöse Schäden nach einer Impfung in der medizinischen Fachliteratur nicht mehr berichtet. Eine veröffentlichte Kasuistik (Enzephalopathie) zum ursächlichen Zusammenhang ist fraglich.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 4, 6, 9, 13, 17, 22

## 27. Pneumokokken-(Polysaccharid-) Impfstoff

### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es häufig innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger andauernd, an der Impfstelle zu leichten Schmerzen, Rötung und Schwellung, gelegentlich auch zur Schwellung der zugehörigen Lymphknoten und selten zu lokalen Indurationen. Schwerere Lokalreaktionen sind selten, sie können unter anderem bei fälschlicherweise intrakutan vorgenommener Injektion vorkommen. Selten sind nach der Impfung Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

Eine Wiederholungsimpfung vor Ablauf von 6 Jahren (bei Erwachsenen) bzw. 3 Jahren (bei Kindern) Jahren kann zu ausgeprägten Impfreaktionen führen. Diese Impfreaktionen treten fast ausschließlich an der Injektionsstelle auf und können gelegentlich recht ausgedehnt sein. Bei regelrechtem Abstand zur ersten Impfung wurden seltener Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung der Impfreaktionen zwischen Erst- und Wiederholungsimpfung festgestellt. Auch bei Kindern, die zuvor Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten hatten, wurden nach Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff gelegentlich ausgeprägte Lokalreaktionen berichtet.

### **Komplikationen**

Selten treten Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Serumkrankheit) auf; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde in Einzelfällen berichtet. Sehr selten kommt es zu einer vorübergehenden Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl).

### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Pneumokokken-Impfung und Erkrankungen des peripheren Nervensystems (Parästhesien, Radikuloneuropathien, Guillain-Barré-Syndrom) berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 195–201

## 28. Pneumokokken-(Konjugat-)Impfstoff

### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es häufig (bei etwa 10% der Impflinge) innerhalb von 2–3 Tagen nach der Impfung,

seltener länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung, gelegentlich auch verbunden mit einer tastbaren Verhärtung und einer Druckempfindlichkeit, welche die Bewegung stört. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, seltener länger anhaltend, kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie Fieber  $\geq 39^\circ\text{C}$ , Reizbarkeit, Schläfrigkeit, unruhiger Schlaf oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen.

Bei der Auffrischungsimpfung wurde eine gegenüber der Grundimmunisierung höhere Rate an vorübergehender Druckempfindlichkeit berichtet (bis zu einem Drittel der Impflinge), wobei es häufig zu Beweglichkeitseinschränkung kam. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

Allergische Reaktionen (Urtikaria) können gelegentlich auftreten. In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit einer Temperaturerhöhung beim Säugling und jungen Kleinkind zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Einzelfälle von hypoton-hyporesponsiven Episoden (kurzzeitiger schockähnlicher Zustand mit reduziertem Muskeltonus und Nichtansprechbarkeit, bildet sich schnell und folgenlos zurück) wurden ebenfalls beobachtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 202–212

### **29. Poliomyelitis-Impfstoff, inaktiviert (IPV-Impfstoff)**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es selten einmal innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen. Auch Allgemeinsymptome wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) sind nur selten zu beobachten, treten eher einmal nach der ersten Gabe des Impfstoffs und bei Kindern auf. Diese Symptome sind vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.

#### **Komplikationen**

Nur in Einzelfällen wird über allergische Reaktionen nach IPV-Impfung berichtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 213–222

### **30. Rötelnimpfstoff**

#### **Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei bis zu 5% der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, seltener auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden

mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden.

Im Abstand von 1–4 Wochen nach der Impfung können gelegentlich Symptome im Sinne einer leichten „Impfkrankheit“ auftreten: Fieber verbunden mit einem schwachen Hautausschlag. Von Jugendlichen und Erwachsenen (kaum bei Kindern) sind vorübergehende Gelenkbeschwerden (Arthralgie) berichtet worden.

*In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinsymptome vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### **Komplikationen**

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion kann es beim Säugling und jungen Kleinkind gelegentlich zu einem Fieberkrampf (in der Regel ohne Folgen) kommen. Sehr selten werden bei Jugendlichen und Erwachsenen nach der Impfung länger anhaltende Gelenkentzündungen (Arthritiden) beobachtet. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet.

#### **Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (Enzephalitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Neuritis) sowie über chronische Gelenkentzündung und allergische Hauterkrankungen (Erythema exsudativum multiforme) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 223–228

### **31. Rotavirus-Impfstoff**

#### **Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kam es in den klinischen Zulassungsstudien häufig bis sehr häufig (bei 10% bis zu 20% der Impflinge) nach der jeweiligen Impfung zu Fieber, häufig auch zu Appetitverlust, Durchfall, Erbrechen und anderen abdominalen Symptomen. Akute respiratorische Symptome traten gelegentlich bis häufig auf. Otitis media wurde selten und ein Bronchospasmus in Einzelfällen registriert. Sehr häufig wurden Reizbarkeit, gelegentlich Schreien, Schlafstörungen, Müdigkeit und Schläfrigkeit angegeben, ein Hautausschlag selten bzw. gelegentlich. Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen war nach der 2. Impfstoffgabe nicht erhöht. Ein schwerwiegender Verlauf der im zeitlichen

Zusammenhang mit der Impfung beobachteten Symptome wurde selten berichtet. Zu vermerken ist, dass die meisten dieser Symptome nicht nur bei Impfungen, sondern auch bei Kontrollpersonen, die Placebo erhalten hatten, in annähernd gleicher Größenordnung auftraten. *In der Regel sind diese genannten Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Sind bisher nicht bekannt geworden.

**Anmerkung:** 1999 wurde der damals erste Rotavirusimpfstoff „Rotashield“ vom Markt genommen, da ein ursächlicher Zusammenhang mit nachfolgenden Invaginationen nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Zulassungsstudien der nachfolgend entwickelten Rotavirusimpfstoffe umfassten deshalb (um auch die sehr seltenen Invaginationen zu erfassen) jeweils mehr als 30.000 Impfungen und mehr als 30.000 Kinder, die Placebo erhielten. Im Nachbeobachtungszeitraum von 31 Tagen (Zulassungsstudien für Rotavirusimpfstoff Rotarix™) bzw. 42 Tagen (Zulassungsstudien für Rotavirusimpfstoff RotaTeq®) traten bei geimpften Kindern jeweils 6 und bei der Placebogruppe 7 bzw. 5 Invaginationen auf. Es ergab sich keine Evidenz für das Risiko einer Invagination im ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 229–232

### 32. Tetanus-Impfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei bis zu 20 % der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, im Einzelfall mit Neigung zu steriler Abszedierung. Allgemeinsymptome wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) sind selten und treten eher bei hyperimmunisierten (sehr häufig gegen Tetanus geimpften) Personen auf. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Selten treten allergische Reaktionen an der Haut oder an den Atemwegen auf. Einzelfälle allergischer Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben. Erkrankungen des peripheren Nervensystems (Mono- und Polyneuritiden, Guillain-Barré-Syndrom, Neuropathie) wurden ebenfalls in Einzelfällen in der medizinischen Fachliteratur beschrieben.

#### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen der Nieren (Glomerulonephritis) und Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Tetanus-

Impfung auftraten. Es sind auch Einzelfälle zentralnervöser Störungen (Enzephalopathie) beschrieben worden. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 233–236

### 33. Tetanus-Diphtherie-Impfstoff (Td-Impfstoff) (ab 6. Lebensjahr zugelassen)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei bis zu 20 % der Impfungen) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, im Einzelfall mit Neigung zu steriler Abszedierung. Allgemeinsymptome wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) treten gelegentlich und häufiger bei hyperimmunisierten (häufig gegen Tetanus oder gegen Tetanus und Diphtherie geimpften) Personen auf. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Allergische Reaktionen an der Haut oder an den Atemwegen treten selten auf. Einzelfälle allergischer Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben. Erkrankungen des peripheren Nervensystems (Mono- und Polyneuritiden, Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom) wurden ebenfalls in Einzelfällen in der medizinischen Fachliteratur beschrieben.

#### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über allergische Erkrankungen der Nieren und Thrombozytopenie (Verminderung der für die Gerinnungsfunktion des Blutes bedeutsamen Blutplättchenzahl) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Diphtherie-Tetanus-Impfung auftraten. Es sind auch Einzelfälle zentralnervöser Störungen (Enzephalopathie) beschrieben worden. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner unter 2. Diphtherie-Impfstoff und 32. Tetanus-Impfstoff

### 34. TdaP-Impfstoff (zur Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, bei etwa einem Drittel der Impflinge an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Eine stärkere Schwellung im Bereich der Injektionsstelle oder Umfangsvergrößerung der entsprechenden Extremität sind selten. Ebenfalls selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, ausnahmsweise mit Neigung zu steriler Abszedierung. Innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) kann es bei 10–20 % der Impflinge auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung (selten  $\geq 39,5^\circ\text{C}$ ) oder grippeähnliche Symptomatik (Unwohlsein, Müdigkeit, Gelenk- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Schwitzen, Kreislaufbeschwerden) kommen. Auch über Juckreiz wurde nach TdaP-Impfung berichtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Über Komplikationen des erst seit einigen Jahren zugelassenen TdaP-Impfstoffs, die über die angegebenen Lokal- und Allgemeinreaktionen hinausgehen, wurde in der medizinischen Fachliteratur bisher nicht berichtet. Die bei der Diphtherie- und Tetanus-Impfung bzw. der DTaP-Impfung in Einzelfällen beschriebenen Komplikationen des peripheren Nervensystems (Neuritiden, Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom) oder vorübergehende Thrombozytopenien sind auch nach den Gaben dieses Kombinationsimpfstoffs nicht auszuschließen, bisher aber nicht beobachtet worden.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 237–239; ferner unter 2. Diphtherie-Impfstoff, 4. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfstoff, 32. Tetanus-Impfstoff

### 35. Td-IPV-Impfstoff (zur Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie und Poliomyelitis)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei etwa 10 % der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Sehr selten bildet sich ein kleines Knötchen an der Injektionsstelle, ausnahmsweise mit Neigung zu steriler Abszedierung.

Ebenfalls kann es innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Myalgien, Müdig-

keit, Kreislaufbeschwerden), Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) oder Schwindel kommen. *In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind selten. Über Komplikationen des Td-IPV-Impfstoffs, die über die angegebenen Lokal- und Allgemeinreaktionen hinausgehen, wurde in der medizinischen Fachliteratur bisher nicht berichtet. Die bei der Diphtherie- und Tetanus-Impfung in Einzelfällen beschriebenen Komplikationen des peripheren Nervensystems (Neuritiden, Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom) sind auch nach der Gabe dieses Kombinationsimpfstoffs nicht auszuschließen, bisher aber nicht beobachtet worden.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner unter 29. Polio (IPV)-Impfstoff und 32. Tetanus-Impfstoff

### 36. TdaP-IPV-Impfstoff (zur Auffrischimpfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1–3 Tagen (selten bis zu 14 Tagen verzögert oder sich in diesem Zeitraum verstärkend) bei über 10 % der Impflinge an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, auch verbunden mit allgemeinem Krankheitsgefühl und Kopfschmerzen. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen (selten länger anhaltend) kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie leichter bis mäßiger Temperaturerhöhung ( $< 5\%$  der Impflinge) sowie Schüttelfrost, Übelkeit, Durchfall und Gelenkbeschwerden kommen. Sehr selten tritt Fieber von  $\geq 39,9^\circ\text{C}$  auf. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Allergische Reaktionen auf den Impfstoff sind möglich. Über Komplikationen des erst kürzlich zugelassenen TdaP-IPV-Impfstoffs, die über die angegebenen Lokal- und Allgemeinreaktionen hinausgehen, wurde in der medizinischen Fachliteratur bisher nicht berichtet. Die bei der Diphtherie- und Tetanus-Impfung bzw. der DTaP-Impfung in Einzelfällen beschriebenen Komplikationen des peripheren Nervensystems (Neuritiden, Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom) sind auch nach Gabe dieses Kombinationsimpfstoffs nicht auszuschließen, bisher aber nicht beobachtet worden.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner unter 29. Polio (IPV)-Impfstoff und 35. TdaP-Impfstoff

### 37. Tollwut-Impfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (1–10 %) innerhalb von 1–3 Tagen nach der Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung kommen, gelegentlich auch verbunden mit Beteiligung der zugehörigen Lymphknoten. Ebenfalls innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, kann es auch zu Allgemeinsymptomen wie leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, grippeähnliche Symptomatik (Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Kreislaufbeschwerden) oder Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Auch über Arthralgien und Arthritiden wird berichtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Selten sind Reaktionen im Sinne einer Serumkrankheit, sie treten eher nach Auffrischimpfungen auf. Allergische Reaktionen (meist auf im Impfstoff enthaltene Begleitstoffe wie Gelatine oder Antibiotika) sind sehr selten. Über Einzelfälle von allergischen Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde in der medizinischen Fachliteratur berichtet.

#### Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung wurde in der medizinischen Fachliteratur über Einzelfälle neurologischer Erkrankungen wie Polyneuritiden, Sehnervenzündung, Guillain-Barré-Syndrom berichtet, auch über Sensibilitätsstörungen, Muskelkrämpfe und Gangstörungen. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

#### Hypothesen und unbewiesene Behauptungen

Hypothesen hinsichtlich einer Verursachung oder der Auslösung eines akuten Schubs einer Multiplen Sklerose durch die Tollwut-Impfung werden zwar gelegentlich aufgestellt und verbreitet, es gibt jedoch keinerlei wissenschaftliche Fakten, die einen solchen Zusammenhang annehmen lassen oder beweisen.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 240–245

### 38. Typhus-Oralimpfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich zu lokalen Magen-Darm-Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfällen kommen; auch Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und leichte bis

mäßige Temperaturerhöhung werden gelegentlich beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

In Einzelfällen wurden allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urtikaria) oder andere allergische Reaktionen der Bronchien beobachtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 246–250

### 39. Typhus-Polysaccharid-Impfstoff

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es häufig (bei 1–10 % der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung und Schwellung kommen. Allgemeinsymptome wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Frösteln, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit kommen ebenfalls und in ähnlicher Häufigkeit vor. Störungen des Magen-Darm-Traktes mit Erbrechen, Durchfall und Schmerzen treten selten auf. Nach einer Wiederholungsimpfung (bei weiterbestehender Indikation im Allgemeinen nicht früher als 3 Jahre nach der ersten Impfung) wurde eine Zunahme der Häufigkeit lokaler Reaktionen beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

#### Komplikationen

Sehr selten werden allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urtikaria) oder allergische Reaktionen der Bronchien beobachtet. Über anaphylaktoide Sofortreaktionen wurde nur in Einzelfällen berichtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 246–250

### 40. Typhus-Hepatitis-A-Impfstoff (Vi-Polysaccharid- und HA-Impfstoff)

#### Lokal- und Allgemeinreaktionen

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es sehr häufig (bei >10 % der Impflinge) innerhalb von 1–3 Tagen, häufig auch länger anhaltend, an der Impfstelle zu Rötung, Schwellung und Schmerzen kommen.

Allgemeinsymptome wie beispielsweise leichte bis mäßige Temperaturerhöhung, Abgeschlagenheit, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen sowie Juckreiz kommen ebenfalls häufig vor. Selten wird über Störungen des Magen-Darm-Traktes mit Erbrechen und Durchfall berichtet. Bei Hepatitis-A-Impfstoffen wurde selten eine Erhöhung der Leberenzymwerte in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung beobachtet. *In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.*

**Komplikationen**

Sehr selten werden allergische Hautreaktionen (Urtikaria, Serumkrankheit) beobachtet. Über anaphylaktoide Sofortreaktionen wurde in Einzelfällen berichtet.

**Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

Nach der Hepatitis-A-Impfung wurde in der medizinischen Fachliteratur über Einzelfälle von neurologischen Störungen (Enzephalitis, Opticusneuritis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom) sowie über Blutgerinnungsstörungen (thrombozytopenische Purpura) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln. Nach der Gabe dieses kombinierten Typhus-Hepatitis-A-Impfstoffs wurden im zeitlichen Zusammenhang keine derartigen Krankheiten/Krankheitserscheinungen berichtet.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), ferner s. u. 14. Hepatitis-A-Impfstoff u. 39. Typhus-Polysaccharid-Impfstoff

**41. Varizellen-Impfstoff****Lokal- und Allgemeinreaktionen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kommt es an der Injektionsstelle häufig bis sehr häufig (bis 20 % der Impflinge), vor allem bei Erwachsenen nach der 2. Impfung, zu vorübergehender leichter Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung. Etwa 10 % der Impflinge verzeichnen eine leichte bis moderate Temperaturerhöhung. Gelegentlich kann es auch im Abstand von 1–4 Wochen zu Symptomen im Sinne einer „Impfkrankheit“ kommen: Fieber verbunden mit einem schwachen makulopapulösen oder papulovesikulären Hautausschlag (1–3 % der Impflinge).

Bei der Impfung von immungeschwächten Personen treten die beschriebenen Impfreaktionen deutlich häufiger auf, sodass die Impfung im Regelfall bei diesem Personenkreis kontraindiziert ist. Es ist jedoch festzustellen, dass nach durchgeführten Impfungen bei empfänglichen Kindern mit Leukämie (in der Remissionsphase) außer lokalen Erscheinungen an der Impfstelle, Hautausschlag und einer milden Form von Windpocken (bei etwa einem Viertel der Geimpften) keine wesentlichen Reaktionen bekannt wurden.

**Komplikationen**

Allergische Reaktionen sind sehr selten; eine Framycetin-Überempfindlichkeit gilt als Kontraindikation. Über Einzelfälle von allergischer Sofortreaktion (anaphylaktischer Schock), Herpes zoster (Gürtelrose) und Pneumonie bei gesunden und immundefizienten Impfungen wurde in der Literatur berichtet, ebenso über die Übertragung von einem Impfling mit exanthematischer „Impfkrankheit“ auf eine (zumeist immunsupprimierte) Kontaktperson.

**Krankheiten/Krankheitserscheinungen in ungeklärtem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung**

In Einzelfällen wurde in der medizinischen Fachliteratur über Erkrankungen des Nervensystems (Enzephalitis, Querschnittsmyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Apoplexie, Krampfanfälle), thrombozytopenische Purpura (Hautblutung bei verminderter Blutplättchenzahl mit rascher und folgenloser Abheilung) und allergische Hauterkrankungen (Erythema exsudativum multiforme) berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Varizellen-Impfung auftraten. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist bei diesen Beobachtungen fraglich. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Einzelfallberichte um das zufällige zeitliche Zusammentreffen von miteinander nicht ursächlich verbundenen selbstständigen Ereignissen handeln.

**Literatur:** 1 (jeweilige Fachinformation/en), 251–258

**Zusatzstoffe in Impfstoffen – Thiomersal und Aluminiumhydroxyd**

Den „Hinweisen zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen“ werden ausgewählte Ausführungen zu Zusatzstoffen in Impfstoffen beigelegt. Die Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zusatzstoffen erfolgt im Zulassungsverfahren der jeweiligen Impfstoffe.

Das Interesse konzentrierte sich in den letzten Jahren auf die Sicherheit von Thiomersal (Ethyl-Quecksilber) in Impfstoffen. Auf diese Fragestellung wird anschließend eingegangen. Das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) hat sich bisher neben grundsätzlichen Problemen der Fremdstoffsicherheit mit den Fragestellungen „Thiomersal“, „Aluminium-Adjuvantien und Makrophagen-Myofasciitis“ und „Squalen als Impfstoff-Adjuvans“ beschäftigt (281, 282). Zunehmende Bedeutung erlangt die Sicherheit von Fremdstoffen mit der rasanten Entwicklung moderner Adjuvantien (Immunstimulantien, Mikrocarrier, Emulsionen, Kombinationen) und ihrem Einsatz zur Erhöhung der Immunogenität konventioneller und neu entwickelter Impfstoffe sowie in therapeutischen Impfstoffen. Die Weltgesundheitsorganisation beabsichtigt in naher Zukunft die Etablierung einer Website zu Fragen der Sicherheit von Adjuvantien einschließlich einer Datenbasis zu klinischen Evaluierungsstudien neuer Produkte (283).

**Thiomersal als Konservierungsmittel in Impfstoffen**

Das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) analysierte ab dem Jahr 2002 in mehreren Beratungen die Rolle von quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln (Thiomersal) in Impfstoffen. Der Analyse wurde die Feststellung vorangestellt, dass das pharmakokinetische Profil von Ethyl-Quecksilber (als Konservierungsmittel Thiomersal eingesetzt) sich substanzial von dem von Methyl-Quecksilber (im Zusammenhang mit Umweltstudien untersucht und deshalb in der Diskussion um Quecksilber vorrangig behandelt) unterscheidet: Die Halbwertszeit von Ethyl-Quecksilber ist kurz (<1 Woche), während diese für Methyl-Quecksilber etwa 1,5 Monate beträgt. Dies bedeutet

zum einen eine sehr kurze Exposition, zum anderen wird Ethyl-Quecksilber über den Darm aktiv ausgeschieden, während Methyl-Quecksilber im Körper akkumuliert. Studien an Makaken-Affen wiesen die unterschiedliche Kinetik von Ethyl- und Methyl-Quecksilber nach: Gegenüber Methyl-Quecksilber fanden sich 3-fach geringere Konzentrationen von Ethyl-Quecksilber im Hirngewebe, und das Verhältnis der Konzentrationen der beiden Quecksilber-Verbindungen in Hirngewebe und Blut (Hirngewebe-Blut-Ratio) wies eine relativ höhere Konzentration von Ethyl-Quecksilber im Blut auf.

Die Autoren mehrerer epidemiologischer Studien in Großbritannien und Dänemark untersuchten den möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Impfstoffen, die Thiomersal als Konservierungsmittel enthielten, und neurologischen Entwicklungsstörungen. In diesen Studien konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen und dem Auftreten von neurologischen Entwicklungsstörungen gefunden werden.

Zu Studien, die in bestimmten (gegenüber Autoimmunerkrankungen sensitiven) Mäusestämmen nach Thiomersal-Gabe teilweise neurologische und Verhaltensveränderungen hervorriefen, schlussfolgerte das Komitee, dass die dargestellten Veränderungen nicht als Analogon für den Autismus des Menschen herangezogen werden können.

Zusammenfassend stellte das *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* fest, dass die vorliegende Evidenz nicht für eine toxische Schädigung des Menschen durch Impfstoffe spricht (284–286), die Thiomersal als Konservierungsmittel enthalten.

Nach einer umfassenden Analyse des vorliegenden Studienmaterials schlussfolgerte das *Vaccine Safety Committee des Institute of Medicine der (US) National Academy of Sciences* in seinem Bericht des Jahres 2001 „*Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*“, dass die vorliegende Evidenz weder für einen solchen ursächlichen Zusammenhang spricht noch diesen ausschließen kann. In einem weiteren Bericht des Jahres 2004 „*Vaccines and autism*“ analysierte das *Vaccine Safety Committee* weitere publizierte und nicht publizierte epidemiologische Studien hinsichtlich eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Impfstoffen und Autismus, insbesondere Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff und Impfstoffen, die Thiomersal enthielten. Ebenso analysiert wurden die Studien zu möglichen biologischen Mechanismen für die Autismus-Entstehung. Das Komitee stellte abschließend fest, dass die epidemiologische Evidenz sowohl für die Ablehnung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen MMR-Impfung und Autismus als auch für die Ablehnung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus spricht. Hypothesen zu potenziellen biologischen Mechanismen als mögliche Autismus-Ursache seien lediglich theoretischer Natur (287, 288).

Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) kam nach umfangreichen Nutzen-Risiko-Bewertungen zu dem Schluss, dass auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse thiomersalhaltige Impfstoffe weder abgelehnt noch explizit empfohlen werden können

Einig sind sich internationale Gremien in der Empfehlung, dass – auch vor dem Hintergrund umwelttoxikologischer Überlegungen – die Herausnahme von Thiomersal aus Kinderimpfstoffen anzustreben ist. Diese Empfehlung ist in Deutschland bereits weitgehend umgesetzt. Wenn ein Kind heute nach den Empfehlungen der STIKO mit Kombinationsimpfstoffen grundimmunisiert wird, werden ihm kein Thiomersal bzw. nur noch in Spuren vorhandene Restmengen verabreicht (289, 290).

### Aluminiumverbindungen als Adjuvantien in Impfstoffen

Vorkommen und Grenzwerte: Aluminium ist, überwiegend in Form von Silikatverbindungen, ubiquitär auf der Erdoberfläche verteilt. In löslicher Form gelangt es auch in Trinkwasser und Nahrung, es kommt auch relativ angereichert in Getränken wie Tee oder Bier sowie als Spurenbestandteil vieler fester Nahrungsmittel vor. Größere Mengen von Aluminium enthalten Kaugummi, Zahnpasten sowie aluminiumhaltige Antazida. Aus Nahrung und Trinkwasser nimmt der Mensch unter normalen Bedingungen 3–5 mg Aluminium (Al) pro Tag peroral auf. Bei einer im Mittel beobachteten 1%igen Resorptionsquote bedeutet dies eine systemisch verfügbare Menge von 0,03–0,05 mg Al/Tag durch die Nahrung.

Als TDI-Wert (*tolerable daily intake*) gibt der Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) die Al-Menge, die ohne gesundheitsschädliche Wirkungen täglich ein Leben lang peroral aufgenommen werden kann, mit 1 mg/kg Körpergewicht/Tag an. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg entspricht dies einer Menge von 70 mg Al/Tag, die für einen Erwachsenen als unbedenklich angesehen werden kann.

### Aluminium-Adjuvantien

Es ist seit der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts bekannt, dass sich durch die Präzipitation mit Al die Antigenität von Toxoiden und verschiedenen anderen Impfstoffen steigern lässt, sowohl hinsichtlich der Höhe als auch der Dauer der resultierenden Immunantwort (291). Die bis heute gebräuchlichsten und in Humanimpfstoffen als einzige zugelassenen Aluminium-Adjuvantien sind Aluminiumhydroxid und Aluminiumphosphat.

Die Europäische Pharmakopö begrenzt in der Monographie „Impfstoffe für den Menschen“ den Aluminiumgehalt auf 1,25 mg pro Dosis (299). Die im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2005 untersuchten Impfstoffchargen enthielten 0,25–0,55 mg/Impfstoffdosis (Jahresbericht PEI 2005 im Rahmen des Europäischen Netzwerks Amtlicher Arzneimittelkontroll-Laboratorien). Der neu zugelassene Impfstoff Gardasil® enthält laut Produktinformation maximal 0,225 mg Al pro Impfstoffdosis.

Im Vergleich zur Exposition von Aluminium über Trinkwasser, Lebensmittel oder Medikamente (Antacida) ist die Aluminium-Exposition durch Al-haltige Adjuvantien in Impfstoffen gering.

Die Exposition mit Aluminium durch Impfstoffe unterscheidet sich von der Exposition durch Nahrung oder Kosmetika sowohl in der chemischen Form des Aluminium als auch im Applikationsweg. Im Gegensatz zur peroralen (Nahrung/Trinkwasser) oder dermalen (Kosmetika) Aufnahme handelt es sich bei Impfstoffen um eine parenterale Applikation von schwerlöslichen, mit Antigenen beladenen Aluminiumhydroxid- oder Aluminiumphosphat-Partikeln. Bei der Applikation einer Impfstoffdosis wird keinesfalls das gesamte Aluminium im Körper unmittelbar systemisch verfügbar, zu berücksichtigen ist die Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Muskel ins Blut. Die als Adjuvans eingesetzten Aluminiumsalze sind sehr schlecht wasserlöslich (macht einen wesentlichen Teil ihrer Funktion als Adjuvans aus) und werden deshalb sehr langsam resorbiert, gelangen also nur protrahiert in sehr kleinen Mengen in den Blutkreislauf.

### **Bekannte unerwünschte Wirkungen nach Applikation aluminiumhaltiger Impfstoffe**

Vor allem bei zu oberflächlicher oder versehentlich subkutaner/intrakutaner Applikation von Adsorbatimpfstoffen kann es zur Entstehung von Granulomen, selten auch zu Serombildung oder Zysten, kommen; sie werden als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet (298). 1998 wurde bei Erwachsenen in Frankreich erstmals das Erscheinungsbild der makrophagischen Myofasciitis (MMF) beschrieben, einer bis dahin unbekannten entzündlichen Muskelerkrankung, die bei Muskelbiopsien im M. deltoideus, dem Injektionsort von Impfungen, entdeckt wurde. Beschrieben wird ein typisches histopathologisches Bild mit monomorpher Infiltration des Bindegewebes durch Lagen von dicht gepackten Makrophagen mit Einschlüssen von Al-Kristallen, durchsetzt mit vereinzelt Lymphozyten. Es wurden weder Nekrosen noch Riesenzellen beobachtet.

Die Auffassung der Mehrzahl der mit dieser Impfreaktion befassten Untersucher ist, dass es sich bei diesen Befunden um persistierendes Aluminium aus einer intramuskulär an dieser Stelle applizierten Impfung im Sinne einer normalen Immunantwort handelt. Seit den Erstveröffentlichungen aus Frankreich wurde über weitere Fälle von MMF, auch bei Kindern (26 Fallberichte), und auch außerhalb Frankreichs berichtet.

Fraglich ist, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der MMF als Lokalreaktion und den teilweise berichteten Allgemeinsymptomen wie chronischer Müdigkeit oder neurologischen Symptomen besteht (292, 293).

### **Zusammenfassung**

Im Vergleich zur Aufnahme über Trinkwasser, Lebensmittel oder Antazida ist die Aufnahme von Aluminium mit Adjuvantien in Impfstoffen gering. Sie liegt deutlich unter dem TDI-Wert für Aluminium, der Menge, die täglich ein Leben lang ohne gesundheitsschädliche Wirkungen aufgenommen werden kann. Vergleicht man die systemisch verfügbaren Mengen, ist für die in den Blutkreislauf gelangenden Mengen Aluminium aus Impfstoffen ein systemisches Toxizitätsrisiko auszuschließen.

#### **Publikationshinweise**

- ▶ Die **Literaturliste** zu den hier veröffentlichten „Hinweisen für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/Stand 2007“ wird auf der Homepage des RKI ([www.rki.de](http://www.rki.de) > **Infektionsschutz** > **Impfen**) zur Verfügung gestellt.
- ▶ Auf der RKI-Homepage findet sich ebenfalls die aktuelle **Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten**, 22. Woche 2007, Stand: 20. Juni 2007 ([www.rki.de](http://www.rki.de) > **Infektionsschutz** > **Epidemiologisches Bulletin** > **Archiv** > 2007 > 25/07).
- ▶ Das Paul-Ehrlich-Institut veröffentlicht im Internet unter [www.pei.de/db-verdachtsfaelle](http://www.pei.de/db-verdachtsfaelle) eine **Datenbank mit Informationen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen sowie von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen von Impfungen**.

## **Impressum**

### **Herausgeber**

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin

Tel.: 030 18.754-0  
Fax: 030 18.754-26 28  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

### **Redaktion**

- ▶ Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030 18.754-23 24  
E-Mail: [SeedatJ@rki.de](mailto:SeedatJ@rki.de)
- ▶ Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)
- ▶ Mitarbeit: Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl

### **Redaktionsassistentz**

Sylvia Fehrmann  
Tel.: 030 18.754-24 55  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)  
Fax.: 030 18.754-24 59

### **Vertrieb und Abonnentenservice**

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff  
Bücher Weg 18, 16321 Lindenberg  
Abo-Tel.: 030.94 87 81-3

### **Das Epidemiologische Bulletin**

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention.

Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird dabei vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- per Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** unter 030 18.754-22 65 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > **Infektionsschutz** > **Epidemiologisches Bulletin**.

### **Druck**

MB Medienhaus Berlin GmbH

### **Nachdruck**

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)  
ISSN 1430-1172 (Fax)  
PVKZ A-14273