

**Aus dem Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Präsident: Prof. Dr. med. Reinhard Kurth**

**Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach
Anwendung von Impfstoffen**

Diskussion der Spontanerfassungsdaten des Paul-Ehrlich-Instituts 1987 bis 1995

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Humanmedizin der Johann
Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main**

vorgelegt von Klaus Hermann Hartmann

aus Wiesbaden.

Frankfurt am Main, 1997

1. Einleitung und Zielsetzung

"Die Antikörper sind gewissermaßen Zauberkugeln, die ihr Ziel selbst aufsuchen, ohne den Organismus zu schädigen. Es ist daher der Weg der Immunisierung unter allen Umständen da, wo er gangbar ist, jeder anderen Therapie vorzuziehen."

Paul Ehrlich, 1905.

In den letzten Jahren ist in Deutschland (und nicht nur hier) das Phänomen der "Impfmüdigkeit" aufgetreten, womit zum Ausdruck gebracht werden soll, daß Schutzimpfungen zunehmend weniger in Anspruch genommen werden und die Immunisierungsraten gegen Erreger vieler Infektionskrankheiten in der Bevölkerung sinken. Eine Analyse dieser Ausgangssituation hat inzwischen zu vielen Veröffentlichungen geführt, die dieses Problem breit diskutieren und von der Ermahnung der Eltern, ihre Fürsorgepflicht gegenüber den Kindern nicht zu vernachlässigen, bis zur Darstellung des Nutzens von Schutzimpfungen unter ökonomischen Gesichtspunkten reichen. Eine im Auftrage des Bundesgesundheitsministeriums durchgeführte repräsentative Erhebung bei Müttern mit Klein- bzw. Vorschulkindern zeigte, daß gegenwärtig ca. 20% der Kinder für verschiedene impfpräventable Krankheiten keinen ausreichenden Impfschutz besitzen, bei Erwachsenen ist der Impfschutz wegen nicht erfolgter Wiederimpfungen noch erheblich geringer (147). Besonders stark ist dieser Trend in den neuen Bundesländern zu beobachten, wo nach Abschaffung der Impfpflicht im Jahre 1989 die Durchimmunisierungsraten dramatisch abzunehmen scheinen und unter dem Niveau der Altländer liegen (1). Auch verstärkte öffentliche Kampagnen zur Steigerung der Akzeptanz von Schutzimpfungen seitens der für Gesundheit zuständigen staatlichen Stellen konnten diesen Trend bislang nicht stoppen. Wie ist es nun zu erklären, daß eine so bewährte prophylaktische Maßnahme wie das Impfen zunehmend an Attraktivität verliert ?

Zum einen ist es sicherlich so, daß viele Menschen der Meinung sind, Infektionskrankheiten seien im Zeitalter der sog. "High-Tech-Medizin" keine ernste Bedrohung mehr und im Falle einer Ansteckung durch Medikamente beherrschbar. Die Mehrzahl der in früheren Zeiten häufigen und gefürchteten Infektionen sind in der Tat selten geworden, was aber hauptsächlich als ein Er-

folg der ausgedehnten Impfkampagnen zu werten ist. Paradoxe Weise sind es gerade die Erfolge einer Schutzimpfung, welche die Öffentlichkeit zunehmend die vormalige Häufigkeit und die gesundheitlichen Folgen einer schweren Krankheit vergessen lassen und zu einer zunehmend kritischen Wertung der Impfung führen. Um für prophylaktische Maßnahmen ausreichend motiviert zu sein, scheint es einer unmittelbaren Bedrohung des Einzelnen zu bedürfen. Anstatt konsequent gegen Krankheitserreger mit dem Ziel ihrer endgültigen Ausschaltung (Beispiel Pocken) zu immunisieren, werden unnötigerweise wieder Erkrankungen oder gar Epidemien ermöglicht.

Das Erreichen des von der WHO für Europa formulierten Zieles, bis zum Jahre 2000 die endemischen Masern, neonatale Tetanus- und kongenitale Rötelninfekte, die Diphtherie und die Poliomyelitis zu eliminieren, erscheint derzeit äußerst fraglich (2).

Alle im Gesundheitswesen Tätigen sollten jede Gelegenheit zu diesbezüglicher Aufklärung und Beratung der Bevölkerung nutzen. Eine wichtige Frage ist in diesem Zusammenhang natürlich die Sicherheit der zur Anwendung kommenden Impfstoffe. Auch moderne Vakzinen führen mit einer bestimmten Häufigkeit zu unerwünschten Wirkungen, auf die der Arzt vor jeder geplanten Impfung in einem Beratungsgespräch hinweisen muß.

Für eine optimale Impfberatung, die beim Impfling (oder dessen Eltern) ein wirkliches Vertrauen erzeugt, bedarf es möglichst genauer Zahlen über Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Impfstoffanwendung. Gerade bei den Impfstoffen, die in der Regel Gesunden, meist Kindern, verabreicht werden, müssen auch an die Qualität der Datenerhebung unerwünschter Wirkungen besonders hohe Ansprüche gestellt werden. Nur durch eine Optimierung des Wissens über UAW und deren Häufigkeit ist eine Verbesserung der Aufklärung zu erreichen, womit unbegründete Ängste gegenüber Impfstoffen abgebaut werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, die dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegenden Berichte über unerwünschte Reaktionen nach Anwendung von Impfstoffen der Jahre 1987 bis 1995 computerunterstützt auszuwerten und für jeden Impfstoff ein aktuelles UAW-Profil zu erstellen. Solche Nebenwirkungsprofile charakterisieren die unterschiedlich hohe Berichtshäufigkeit für verschiedene Organsysteme in bezug zur Gesamtzahl der für einen Impfstoff gemeldeten UAW. Hierdurch wird

ein Vergleich verwandter Vakzinen (z.B. verschiedene Hib-Konjugat-Impfstoffe) bezüglich der Art spontan gemeldeter UAW ermöglicht und auch für die Zukunft eine Vergleichsbasis geschaffen. Fragen zur Leistungsfähigkeit der momentan in Deutschland praktizierten UAW-Erfassung nach Impfstoffanwendung werden diskutiert und, auch im Hinblick auf die europäischen Bestrebungen zur Vereinheitlichung der Arzneimittelüberwachung, Möglichkeiten zur Optimierung aufgezeigt.

2. Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

2.1 Zum Begriff der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

"Wenn behauptet wird, daß eine Substanz keine Nebenwirkungen hat, so besteht der dringende Verdacht, daß sie auch keine Hauptwirkung hat" (Kuschinsky).

Jeder Arzt verpflichtet sich mit Erhalt der Approbation dem Grundsatz des Hippokrates, nach bestem Wissen und Gewissen nur Heilmittel zum Wohle, nicht aber zum Schaden des Patienten zu verschreiben. Dieser allgemeine Grundsatz gilt selbstverständlich auch für alle Arten von Impfstoffen. Trotz des umfangreichen Wissens über Nutzen und Risiko moderner Impfstoffe sind wir im Falle unerwünschter Reaktionen in vielen Fällen noch weit von einem detaillierten Verständnis der auslösenden biologischen und immunologischen Prozesse entfernt. Die Hauptwirkung eines Medikamentes ist über die Indikation definiert und alle davon abweichenden, indikationsunabhängigen Effekte werden unter dem Begriff der Nebenwirkungen subsumiert. Diese müssen nicht zwangsläufig unerwünscht oder schädlich sein, so daß die Begriffe der Nebenwirkung und der UAW nicht synonym gebraucht werden sollten.

Nach der von der WHO gelieferten Definition ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung jede Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden (3). Diese Definition schließt absichtliche Intoxikation in suizidaler Absicht aus. Als Nebenwirkung gilt auch der Wirkungsverlust durch eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten.

Bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Testallergenen, zulassungspflichtigen Testsera und Testantigenen gilt die fehlende oder unzureichende Wirkung als UAW, wenn der begründete Verdacht besteht, daß hieraus gesundheitliche Schäden resultieren (4). Diese Definition beinhaltet eine der Benutzung des UAW-Begriffes vorausgehende positive Beurteilung des kausalen Zusammenhanges zwischen Medikament und aufgetretener Reaktion. Im Falle eines zweifelhaften Kausalzusammenhanges sollte immer von einem UAW-Verdachtsfall gesprochen werden.

Als "schwerwiegende" unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelten Fälle, die letal oder lebensbedrohend verlaufen, zu dauerhafter Arbeitsunfähigkeit oder einer erheblichen Behinderung führen oder eine stationäre Behandlung erfordern bzw. eine solche verlängern.

Als "unerwartete" unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezeichnet man Verdachtsfälle, die nicht in der zugehörigen Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt sind.

2.2 Unerwünschtes Ereignis

Der Ausdruck "unerwünschtes Ereignis" (adverse event) bedeutet dagegen jede ungünstige Erscheinung, welche im zeitlichen Zusammenhang mit einer medikamentösen Behandlung aufgetreten ist, ohne sich dabei um Fragen der Kausalität zu kümmern. Somit sind jede UAW und jeder UAW-Verdachtsfall unerwünschte Ereignisse, nicht aber umgekehrt jedes adverse event eine UAW.

2.3 Häufigkeit (Inzidenz) arzneimittelbedingter Erkrankungen

Die Häufigkeit schwerwiegender arzneimittelbedingter Erkrankungen in Industriegesellschaften ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) bis 1989 geförderten Projektes errechnet sich eine Häufigkeit von 100 bis 150 schwerwiegenden arzneimittelbedingten Erkrankungen und von 7 bis 10 letalen Verläufen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Hochgerechnet für Deutschland bedeutet dies, daß mit etwa 100.000 bis 120.000 schweren arzneimittelbedingten Erkrankungen und

6.000 bis 8.000 arzneimittelbedingten Todesfällen pro Jahr zu rechnen ist (5). Diese Zahlen decken sich weitgehend mit Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen in Frankreich und der Schweiz (6,7). Bezogen auf Krankenhausaufnahmen ist davon auszugehen, daß 2% bis 8% (Mittel 5,7%) aller Krankenhausaufnahmen wegen einer arzneimittelbedingten Erkrankung erfolgen und es bei mindestens einer von 1.000 Krankenhausaufnahmen zu einem tödlichen Verlauf infolge einer arzneimittelbedingten Erkrankung kommt (8,9). Die Dauer des stationären Aufenthaltes dieser Patienten beträgt durchschnittlich 10 Tage (5). Legt man zugrunde, daß ca. 40% dieser UAW zu verhindern gewesen wären, ergibt sich aus pharmaökonomischer Sicht ein Einsparpotential in Höhe von mehreren hundert Millionen Mark jährlich (5).

2.4 Rechtliche Grundlagen der UAW-Erfassung

Seit dem Jahr 1988 verpflichtet die Musterberufsordnung alle deutschen Ärzte, ihnen aus ihrer Verordnungstätigkeit bekannt gewordene UAW-Fälle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zu berichten, die die Fallberichte betreffend Impfstoffe, Sera und Blutprodukte in anonymisierter Form an das Paul-Ehrlich-Institut weiterleitet (10).

Selbstverständlich können Ärzte und Angehörige aller anderen Gesundheitsberufe (Zahnärzte, Apotheker, Krankenpflegepersonal, Heilpraktiker, Psychotherapeuten) auch Verdachtsfälle direkt an das Paul-Ehrlich-Institut melden.

Erlangt ein Hersteller eines Medikamentes Kenntnis von UAW-Verdachtsfällen, so ist die Weitergabe dieser Informationen an die zuständige Bundesoberbehörde im § 29 Abs.1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt. In Übereinstimmung mit der EU-Richtlinie 75/319/EWG wird für national zugelassene Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert, schwerwiegende UAW-Verdachtsfälle, die von Angehörigen eines Gesundheitsberufes mitgeteilt wurden, innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Problematisch sind hier allerdings die nicht genau definierten Kriterien, ab welchem Informationsstand berichtet werden muß (Minimal Kriterien, wissenschaftliche Beurteilbarkeit des Fallberichtes) und ab welchem Zeitpunkt man von der erlangten Kenntnis des Herstellers sprechen kann (bei multinationalen Unternehmen). Über alle anderen, nicht schwerwiegenden Verdachtsfälle soll in tabellarischer Form zu vorgegebenen

Zeitpunkten oder auf Anforderung unverzüglich berichtet werden. Für Arzneimittel mit zentraler Zulassung durch die europäische Agentur sind der zuständigen Bundesoberbehörde nur Verdachtsfälle schwerwiegender UAW, die in Deutschland bekanntgeworden sind, innerhalb von 15 Tagen nach Eingang beim pharmazeutischen Unternehmer anzuzeigen. UAW-Verdachtsfälle, die als nicht-schwerwiegend klassifiziert wurden, werden in Tabellenform im sog. CIOMS-Format (Council for International Organizations of Medical Sciences) in definierten Zeitabständen angezeigt. Auch im Rahmen klinischer Studien müssen aufgetretene schwerwiegende UAW als 15-Tage Bericht der Bundesoberbehörde gemeldet werden, eventuell muß die Entbindung einer Medikation der Anzeige vorausgehen.

Jeder Einzelfallbericht ist mit einer wissenschaftlichen Bewertung anzuzeigen, die die Kausalität zwischen Medikation und UAW beurteilen soll. Im Falle einer für die Kausalitätsbewertung unzureichenden Datenqualität soll mitgeteilt werden, ob und in welcher Form die beobachtete UAW in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels enthalten ist.

Die EU fordert auch vom pharmazeutischen Unternehmer die Anfertigung eines periodischen Berichtes, der die weltweit mit einem Arzneimittel nach seinem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen zusammenfaßt. Solche Berichte (Periodic Safety Update Reports) sollen für national und zentralisiert zugelassene Medikamente erstellt werden und den Zulassungsbehörden den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bezüglich Sicherheit und Unbedenklichkeit darstellen (4).

Abschließend soll hier nochmals auf die Tatsache hingewiesen werden, daß eine rechtlich verbindliche Meldepflicht nur für den Zulassungsinhaber eines Arzneimittels *nach* erlangter Kenntnis von UAW-Verdachtsfällen besteht. Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die die Medikamente verordnen oder empfehlen, melden ihre Beobachtungen über unerwünschte Reaktionen freiwillig und spontan.

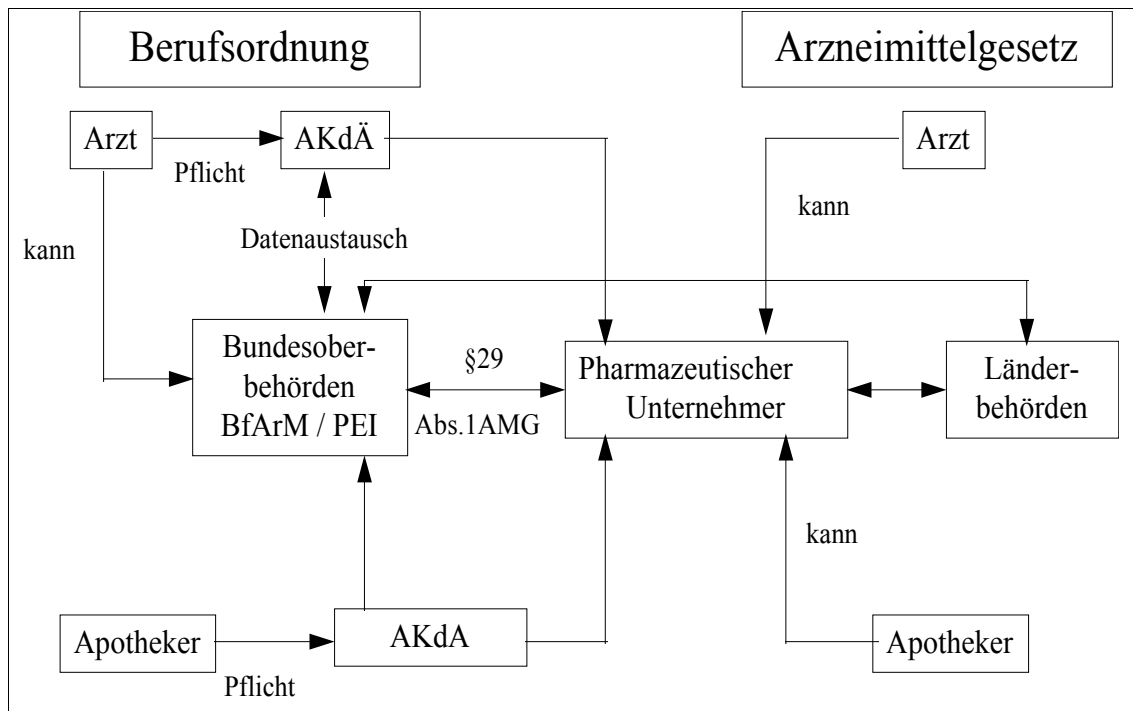


Abb. zu 2.4 : Meldewege und Meldeverpflichtungen für UAW-Verdachtsfälle

2.5 Methodik der UAW-Erfassung

"Die Überwachung von Arzneimitteln, soweit sie sich auf die Beobachtung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erstreckt, schließt jedes Verfahren ein, das der systematischen Untersuchung möglicher Kausalketten zwischen Arzneimitteln und unerwünschten Reaktionen in der Bevölkerung dient" (11).

Im fiktiven Idealfall der Arzneimittelüberwachung würde jede Medikamentenanwendung registriert und der Empfänger für unbegrenzte Zeit von speziell ausgebildeten Ärzten beobachtet, jede auftretende Gesundheitsstörung im Sinne eines adverse event dokumentiert und im Hinblick auf einen möglichen kausalen Zusammenhang von Experten ausgewertet.

Die in der Praxis zur Verfügung stehenden Methoden zur Erkennung von Arzneimittelrisiken unterscheiden sich vom Idealmodell erheblich und sollen im folgenden vorgestellt werden. Für die verschiedenen Stadien der Arzneimittelüberwachung (klinische Prüfung, "post-marketing surveillance") werden unterschiedliche Erfassungsstrategien eingesetzt und miteinander kombiniert.

2.5.1 Randomisierte klinische Studie

Hierbei wird die prospektive Beobachtung einer definierten und nach bestimmten Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgewählten Gruppe durchgeführt, wobei die Verteilung der Studienteilnehmer auf Behandlungs- und Kontrollgruppe nach zuvor dokumentierten Zufallskriterien geschieht. Der Ablauf der Studie und die Art der Dokumentation der Ergebnisse werden vor Studienbeginn ebenso in einem Prüfplan festgelegt wie der Beobachtungszeitraum. Randomisierte klinische Studien werden häufig als Blind- oder Doppelblindstudien durchgeführt. Hauptsächlich kommen diese aufwendigen Studien in der klinischen Prüfung vor Zulassung eines Medikamentes zum Einsatz. Das Prinzip der statistisch zufälligen Zuteilung der randomisierten Studien führt dazu, daß die Verteilung prognostischer Merkmale zwischen den Gruppen nur zufällig variiert. Dieser Effekt ist in Verbindung mit der prospektiven Dokumentation von Arzneimittelexposition und auftretenden UAW die wesentliche Ursache für den hohen Aussagewert dieses Studientyps.

2.5.2 Nicht-randomisierte klinische Studie

Diese Form der Studie beobachtet prospektiv eine definierte Gruppe von Teilnehmern über einen festgelegten Zeitraum, wobei auch hier vor Studienbeginn ein exakter Prüfplan und die Auswertungsstrategie dokumentiert werden. Eine Aufteilung der Teilnehmer in Behandlungs- und Kontrollgruppe unterbleibt. Eine aktuelle oder historische Vergleichsgruppe kann zur Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden.

2.5.3 Kohortenstudie (kontrollierte Beobachtung)

In Kohorten-Studien werden Gruppen von Patienten, die das zu beobachtende Medikament erhalten, und Patienten, die es nicht erhalten haben, systematisch beobachtet. Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen wird für beide Gruppen im Verlauf registriert und verglichen. Diese Methode unterscheidet sich von experimentellen Untersuchungen dadurch, daß die Einteilung in Behandlungs- und Kontrollgruppe durch therapeutische Erwägungen des behandelnden Arztes bestimmt wird. Der Beobachtungszeitraum ist offen gestaltet. Durch regelmäßige Zwischenauswertungen wird der Studienverlauf überwacht und nach erkennbaren Trends gefahndet. Dieser Studientyp wird im Rahmen der

Post-marketing Surveillance eingesetzt. Auch Kohortenstudien erfordern einen erheblichen logistischen und finanziellen Aufwand.

2.5.4 Fall-Kontroll-Studie

Diese Form der Studie unterscheidet sich vom Ansatz her grundsätzlich von den bisher genannten, da hier nicht von der Beobachtung einer Gruppe über einen definierten Zeitraum und dem Auftreten eines bestimmten Ereignisses (z.B. UAW) ausgegangen wird, sondern das Auftreten eines solchen Ereignisses das Einschlußkriterium für die Studienteilnahme darstellt. In einer retrospektiven Betrachtung wird die Häufigkeit der Verwendung eines Medikamentes oder eines Impfstoffes bei allen an einer bestimmten Gesundheitsstörung leidenden Patienten untersucht. Eine Abschätzung des Arzneimittelrisikos ergibt sich aus dem Vergleich mit der spontanen Inzidenz der Gesundheitsstörung.

2.5.5 Anwendungsbeobachtung

Für die prospektive Beobachtung eines neuen Medikamentes nach Zulassung kommt dieses Verfahren in Frage, wobei keine definierte Gruppe überwacht wird. Auch gibt es keinen Prüfplan oder Prüfbogen. Es handelt sich um eine intensivierete Spontanerfassung, wobei die verschreibenden Ärzte aktiv vom pharmazeutischen Unternehmer (PU) auf die Häufigkeit auftretender UAW angesprochen und befragt werden.

2.5.6 Einzelbeobachtung

Hierbei werden einzelne Kasuistiken vom Beobachter an ein Erfassungszentrum gemeldet, es sind keine Kriterien definiert. Hierzu gehören auch in der Literatur veröffentlichte Einzelfallberichte.

2.5.7 Störfaktoren (Bias), Konfundierfaktoren (Confounding factors) und Kontrollen

Bei der Durchführung einer Untersuchung unter hypothetischen Idealbedingungen könnte der Untersucher mit einer Variablen arbeiten und die zu untersuchende Population wäre hinsichtlich aller anderen als dem zu untersuchenden Merkmal völlig identisch. Dies trifft jedoch in der Realität klinischer Un-

tersuchungen niemals zu. Verschiedene Formen der Variation zwischen den untersuchten Gruppen (Bias) werden immer auftreten und das Erkennen und Berücksichtigen dieser Divergenzen ist eine Voraussetzung für eine korrekte Studienauswertung. Solche Biaseffekte können in jedem Stadium der Untersuchung auftreten.

Als Konfundierfaktoren (Confounding factors) werden Störeinflüsse bezeichnet, die in Verum- und Kontrollgruppe gleichermaßen auftreten und die Auswertung erschweren.

2.6 Komplexe Ansätze zur UAW-Erfassung

Die zur Erfassung von UAW eingesetzten Methoden sind abhängig vom Status des zu untersuchenden Medikamentes. Befindet sich ein Arzneimittel im Stadium der klinischen Prüfung, kommen meist randomisierte klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit zum Einsatz. Nach erfolgter Zulassung und Zugang des Medikamentes zur Breitenanwendung ändert sich die Erfassungsstrategie; nicht mehr die Registrierung aller UAW, sondern das Aufspüren seltener und neuer Reaktionen ist jetzt primäres Ziel. Hierfür ist die Spontanerfassung mit diversen Modifikationen derzeit die Methode der ersten Wahl.

2.6.1 Klinische Prüfung und UAW-Erfassung

Ein in Deutschland zur Anwendung kommender Impfstoff muß vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen sein oder eine entsprechende europäische Zulassung besitzen. Diese Zulassung setzt eine pharmakologisch-toxikologische und eine klinische Prüfung voraus, aus denen die Qualität erkennbar und die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit abschätzbar sein müssen.

Eine ausreichende Wirksamkeit muß durch die klinischen Prüfungen für die vorgesehene Indikation nachgewiesen sein, und die pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen müssen eine Abschätzung des Risikos erlauben, das mit der Einführung des Impfstoffes / Medikamentes zur Anwendung am Menschen verbunden ist.

Die pharmakologisch-toxikologische Prüfung ist eine Kombination aus Tierexperiment und anderen Laborversuchen. Nach Stellungnahme einer WHO - Expertengruppe sollten die Ergebnisse dieser Laboruntersuchungen ein ausrei-

chendes therapeutisches Interesse an der pharmakodynamischen Wirkung der Substanz / des Impfstoffes erkennen lassen, so daß es gerechtfertigt erscheint, das Arzneimittel / den Impfstoff überhaupt am Menschen zu testen. Das Risiko, soweit aus den Untersuchungen der Pharmakodynamik / Pharmakokinetik und der Toxizität aus den Tierversuchen abschätzbar, muß einer Anwendung am Menschen für die vorgesehene Indikation aus ethischen Gründen angemessen sein. Vor Durchführung einer klinischen Prüfung ist hierzu das Votum einer Ethik-Kommission einzuholen.

Die erstmalige Anwendung eines neuen Arzneimittels / Impfstoffes am Menschen wird als Phase 1. der klinischen Prüfung bezeichnet. Im allgemeinen werden solche Prüfungen an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen mittleren Alters durchgeführt. Hierdurch ergeben sich erste Informationen über Verträglichkeit und Wirksamkeit beim Menschen, eventuell können schon hier schwere UAW zum Abbruch der klinischen Prüfung führen. Auch im Hinblick auf Resorption und Kinetik und zur Frage der Dosierung ergeben sich erste Anhaltspunkte.

Falls die Ergebnisse der Phase 1. die weitere Prüfung rechtfertigen, muß zunächst der Abschluß der Tierversuche zur Langzeittoxizität abgewartet werden, ehe die nächsten Phasen der klinischen Prüfung beginnen können. Der kontrollierte klinische Versuch bildet die Phasen zwei und drei der klinischen Prüfung. Hierbei soll nun das zu prüfende Arzneimittel bzw. der zu prüfende Impfstoff auf seine Wirksamkeit und seine Risiken im Vergleich zu den bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten an Patienten getestet werden. Zunächst wird in Phase zwei an ca. 50 bis 300 Patienten in einem meist offenen und nicht randomisierten Versuch die Hypothese der Verbesserung oder Ergänzung der bisherigen therapeutischen Möglichkeiten überprüft. Bei als positiv gewertetem Ausgang der Phase zwei wird in Phase drei an einer größeren Zahl von Patienten ein oft multizentrischer, randomisierter Doppelblindversuch durchgeführt. Die Phase drei ist insbesondere erforderlich, um das Ergebnis auf eine breitere Basis zu stellen, um unerwünschte Wirkungen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erkennen und um Erfahrungen mit längerer Anwendung des Impfstoffes zu sammeln.

Nach Abschluß der Phase drei wird nach eingehender Überprüfung sämtlicher Unterlagen durch die europäischen oder nationalen Behörden bei positiver Bewertung die Zulassung erteilt und der Marktzugang ermöglicht. Erst jetzt

werden durch die breite und routinemäßige Anwendung auch seltene oder mit einer größeren Latenzzeit auftretende UAW zu bemerken sein, und gerade die ersten Jahre nach Zulassung eines Medikamentes / Impfstoffes bedürfen der allergrößten Aufmerksamkeit durch den Hersteller, die verordnenden Ärzte und der mit der Arzneimittelsicherheit betrauten Behörden.

Die Nachteile der klinischen Prüfungen der Phasen eins bis drei lassen sich treffend mit den aus dem englischen Sprachraum bekannten "five too`s" umschreiben:

- too few; die Studien erfassen zu wenige Patienten, seltene und sehr seltene UAW werden nicht registriert.
- too simple; Ausschlußkriterien eliminieren Patienten mit komplexen Behandlungssituationen.
- too narrow; die Anwendung in der Praxis kann über die Prüfindikationen hinausgehen.
- too median-aged; Studien schließen oft extreme Altersgruppen aus.
- too brief; selten geht eine Studie über den Zeitrahmen von 3 Jahren hinaus (12).

Somit kann zum Zeitpunkt seiner Zulassung die Risikobewertung eines Arzneimittels keinesfalls als abgeschlossen gelten. Vielmehr muß durch ständiges Beobachten und Zusammentragen von Informationen zur Verträglichkeit und, im Falle von Impfstoffen, zur Epidemiologie, die Nutzen / Risiko- Analyse permanent aktualisiert werden.

2.6.2 Spontanerfassung

"Die freiwillige, unaufgeforderte und in das Belieben des einzelnen Arztes gestellte Berichterstattung über ihm wichtig erscheinende Beobachtungen, die im Zusammenhang mit verabreichten Arzneimitteln stehen können, nennt man Spontanerfassung" (13).

Bereits 1958, also zwei Jahre vor der Thalidomid-Katastrophe, wurden die deutschen Ärzte von ihrer Standesorganisation, der Bundesärztekammer, aufgefordert, über unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zu berichten. Insbesondere wurden die Ärzte aufgefordert, alle schweren, unerwarteten und unbekanntem UAW zu melden. Nach Bekanntwerden der katastrophalen Auswirkungen von Thalido-

mid im Jahre 1960 wurde die Forderung nach einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit laut. In der Folge wurden 27 nationale Zentren zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegründet, die im internationalen Überwachungssystem der WHO zusammengeschlossen sind. In allen Zentren wird das von der WHO empfohlene Spontanerfassungssystem praktiziert, zum Teil ergänzt durch andere Methoden.

Seit dem Jahr 1988 verpflichtet die Musterberufsordnung alle deutschen Ärzte, ihnen aus ihrer Verordnungstätigkeit bekannt gewordene UAW-Fälle der AKdÄ zu berichten, die die Fallberichte betreffend Impfstoffe, Sera und Blutprodukte in anonymisierter Form an das Paul-Ehrlich-Institut weiterleitet (10).

Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen bei Frankfurt / M. ist die zuständige Bundesoberbehörde für die Zulassung, Chargenprüfung und Risikoüberwachung von Impfstoffen, Sera und Blutprodukten. Hier erfolgt im Referat für Arzneimittelsicherheit die Erfassung und wissenschaftliche Bewertung aller eingehenden UAW-Verdachtsfallberichte, wobei zu jedem Fall eine Stellungnahme und Bewertung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers eingeholt wird. Die Grundlage jedes Spontanerfassungssystems ist die freiwillige, "spontane" Entscheidung von Ärzten oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes, über Beobachtungen unerwünschter Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit Anwendung von Arzneimitteln zu berichten. Voraussetzung für das Erkennen von UAW ist zunächst die Aufmerksamkeit des Patienten (oder seiner Eltern bzw. Angehörigen), der / die durch seine / ihre Symptomangabe den Arzt zu weiteren Überlegungen und Untersuchungen veranlaßt. Es ist daher ärztliche Aufgabe im Zusammenhang mit medikamentösen Therapien und auch speziell mit Impfungen, durch eine umfassende Aufklärung den Patienten zu mündigem Verhalten zu bewegen, ohne ihn zu verunsichern. Die Vorteile der freiwilligen, spontanen Erfassung von UAW liegen vor allem in der Überwachung der gesamten Population und aller Arzneimittel, so daß auch seltene und sehr seltene unerwünschte Reaktionen erkannt werden können. Auch existiert keine zeitliche Limitierung, die Spontanerfassung arbeitet permanent. Es werden alle Patientengruppen integriert, auch die, die in klinischen Prüfungen vor Zulassung des Arzneimittels nicht ausreichend repräsentiert sind. Eine Häufung von UAW-Verdachtsfallberichten zu einem Impfstoff (evtl. auch nur zu einer bestimmten Charge eines Impfstoffes) kann wertvolle Hinweise auf eine mögliche Risikoerhöhung für bereits bekannte UAW

oder auf neue, bislang nicht registrierte UAW erbringen. Somit stellt die Spontanerfassung das wichtigste Frühwarnsystem zur Erkennung seltener, insbesondere neuer UAW dar. Von großer praktischer Bedeutung ist auch die Tatsache, daß Spontanerfassungssysteme einfach durchführbar und kostengünstig sind. So nennt auch die WHO bei der Formulierung der Grundlagen der Arzneimittelüberwachung als "erste und häufigst gebrauchte Methode (zur Erfassung unerwünschter Wirkungen) ...freiwillige Berichte von praktizierenden Ärzten und Krankenhäusern direkt an die Erfassungszentren" (14).

Der größte Nachteil der Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen besteht darin, daß Aussagen über die Häufigkeit (Inzidenz) von UAW nur sehr begrenzt möglich sind. Schätzungsweise nur 5 % der tatsächlich stattfindenden Ereignisse werden gemeldet und erfaßt, man spricht diesbezüglich von "Underreporting" (15). Gründe für dieses "Underreporting" liegen in den Informationsquellen Patient und Arzt. Patienten können aus übertriebenem Respekt vor dem Arzt Symptome unerwünschter Reaktionen verschweigen oder bagatellisieren, was gerade bei alten Menschen und Kindern eine große Rolle spielen dürfte. Nach der Beobachtung einer UAW muß allerdings auch der Arzt psychologische Hemmnisse überwinden, um das Erfassungszentrum zu benachrichtigen. Dies können sein :

- Mangelnder Mut, reine Vermutungen zu berichten und sich damit eventuell der Lächerlichkeit preiszugeben;
- Schuldgefühle, weil ein Schaden nach einer Arzneimittelgabe / Impfung auftrat, die der Arzt selbst empfohlen hatte;
- Ehrgeiz, selbst eine Reihe von Kasuistiken zu sammeln und dann zu veröffentlichen, was zu schwerwiegenden Verzögerungen in der Risikoerkennung führen kann;
- Lethargie, ein Gemisch aus Zögern, Fehlen von Interesse, Zeitmangel, Stress, Nichtauffinden von Berichtsbögen, Angst vor zeitaufwendigen Rückfragen der Überwachungsbehörde oder andere Ausreden (16).

Gerade das Spontanerfassungssystem steht und fällt mit der Aufmerksamkeit und der richtigen Interpretation von Beobachtungen durch den einzelnen Arzt, wobei natürlich Ausbildungsgrad und Motivation die Ergebnisse wesentlich beeinflussen. Hier liegt gleichsam das "Nadelöhr" der Spontanerfassung (17).

Erhöhte Aufmerksamkeit der verordnenden Ärzte bei neu eingeführten Arzneimitteln und Impfstoffen führt auch zu einer Zunahme der Berichtsfrequenz gegenüber schon länger verwendeten Präparaten, was zu Fehlschlüssen führen kann. Dieses gilt auch für Berichte über UAW in den Medien, in Fachzeitschriften usw.

2.6.3 Optimierte Spontanerfassungssysteme

Diese Nachteile der rein passiven Spontanerfassung haben dazu geführt, daß in verschiedenen Ländern Versuche der Verbesserung des Systems mit dem Ziel unternommen wurden, dem Erfassungszentrum eine aktivere Rolle zu ermöglichen. So wurde 1977 in Neuseeland das "Intensified Adverse Drug Reaction Monitoring" eingeführt. Bei diesem Ansatz werden zentral ausgesuchte Arzneimittel mit Nachdruck überwacht, indem Ärzte und Apotheker wiederholt und gezielt auf die ausgewählten Medikamente aufmerksam gemacht werden. Jede Werbung für die betreffenden Produkte muß einen entsprechenden Hinweis auf die intensivierete Überwachung enthalten. Ärzte und Apotheker werden aufgefordert, alle unerwünschten Ereignisse während und nach der Anwendung auf speziellen Meldekarten dem Erfassungszentrum anzuzeigen (18).

Einen weiteren Ansatz zur Optimierung der Spontanerfassung stellt auch das System der Pharmacovigilance in Frankreich dar. Verantwortlich für die Arzneimittelsicherheit sind hier 30 regionale Zentren, die meist einem Universitätsinstitut für Pharmakologie oder einer Vergiftungszentrale angegliedert sind. Die Sammlung der UAW-Daten erfolgt teils über telefonische Meldungen von niedergelassenen oder im Krankenhaus tätigen Ärzten, teils per Post auf einem standardisierten Berichtsbogen. Alle eingehenden Meldungen werden computerunterstützt mit einem Entscheidungsalgorithmus bearbeitet und an eine zentrale UAW-Datenbank in Lyon weitergeleitet (19). Die Regionalisierung ermöglicht eine enge Zusammenarbeit zwischen den Erfassungszentren und den Ärzten und Apothekern der Region, wobei diese "Basisnähe" der UAW-Erfassung einen positiven Effekt auf Quantität und Qualität der Verdachtsfallberichte hat. Die Einbindung der Zentren in die Universitäten führt zu einer wissenschaftlichen Orientierung und dazu, daß bereits die angehenden Ärztinnen und Ärzte mit den Problemen der Arzneimittelsicherheit in Berührung kommen.

2.6.4 Intensive-Drug-Monitoring

Die Methode des Intensive-Drug-Monitoring kann definiert werden als systematische, prospektive Erfassung von UAW unter Berücksichtigung von Merkmalen des Patienten und seiner Anamnese, wobei alle zur Anwendung gelangenden Arzneimittel dokumentiert werden müssen. Solche Systeme stellen somit eine spezielle, arzneimittelorientierte Form der Kohortenstudie dar und sind meist nur im Krankenhaus bei stationär behandelten Patienten durchführbar, was ihre Anwendbarkeit für die Erfassung von UAW nach Impfungen schon relativiert. Ein Beispiel für Intensive-Drug-Monitoring liefert das von der Universität Heidelberg ausgearbeitete System zur Erfassung von UAW in allen Abteilungen einer Großklinik (20). Ein großer Vorteil liegt in der sehr guten Dokumentation auftretender UAW-Verdachtsfälle, da die erforderliche Differentialdiagnostik in einer Klinik ohne Zeitverzögerung durchgeführt werden kann und somit die Aussagekraft im Hinblick auf einen zu bewertenden Kausalzusammenhang groß ist. Entscheidender Nachteil des Intensive Drug Monitoring ist der enorme erforderliche Aufwand, der die Anwendung auf Kliniken beschränkt und somit speziellen Fällen vorbehalten bleibt.

2.6.5 Aktive Erfassungssysteme

Ein großer Nachteil der Spontanerfassung liegt im Underreporting, was durch die bereits beschriebenen Optimierungsmaßnahmen verbessert, nicht aber eliminiert werden kann. Aktive Erfassungssysteme arbeiten unabhängig vom Meldeverhalten der Ärzte und bedienen sich großer Datenbanken als Basis. Ein Beispiel hierfür ist das bereits 1980 von W.H.W Inman an der Universität von Southampton gestartete Projekt des "Prescription-Event-Monitoring" (PEM), bei dem ausgewählte Medikamente aktiv überwacht werden. Die Identifizierung der Patienten und der verordnenden Ärzte erfolgt durch die Abrechnungsstellen der Apotheken, bei denen alle ausgestellten Rezepte zur Bearbeitung vorgelegt werden. Findet sich ein Rezept für ein aktiv überwacht Arzneimittel, so wird das Rezept in Kopie der Drug Surveillance Research Unit (DSRU) zugeleitet. Die DSRU schickt jedem verschreibenden Arzt für jeden behandelten Patienten einen Fragebogen zu, der Angaben über das Geschlecht und das Alter des Patienten, die Indikation, die Wirksamkeit und die Dauer der Behandlung, sowie über alle unerwünschten Reaktionen während und nach der Anwendung erfragt. Wichtig ist die Mitteilung sämtlicher "adverse events" ohne Filterung be-

züglich als zweifelhaft eingestufte Kausalzusammenhänge seitens des behandelnden Arztes. Die untersuchten Kohorten umfassen meist um die 10.000 Patienten, wobei die Möglichkeit besteht, verschiedene Medikamente eines Indikationsgebietes vergleichend zu beurteilen.

Während bei der Spontanerfassung, dem Intensive-Drug-Monitoring und dem Prescription-Event-Monitoring Daten über vermutete UAW zu bestimmten Medikamenten gezielt erhoben werden, ist es das Charakteristikum des Medical Record Linkage, daß es routinemäßig erhobene Daten analysiert. Personenbezogene Patientendaten wie Diagnosen oder Untersuchungsbefunde werden mit Arzneimittelverordnungsdaten im Sinne relationaler Datenbanken mit speziellen Systemen verknüpft und ausgewertet. Ein Beispiel hierfür ist das in den USA etablierte "Computerized Online Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System (COMPASS), das als Basis die Datenbanken der Krankenversicherungen nutzt. Von insgesamt 9 Millionen gespeicherten Patienten sind 2 Millionen Kinder unter 12 Jahren, 400.000 unter 2 Jahren. Die Daten werden monatlich überarbeitet und aktualisiert. Folgende Daten stehen COMPASS zur Auswertung zur Verfügung : Alter, Geschlecht, Bezirk des Wohnortes, ambulante und stationäre Diagnosen, ambulante Arzneiverordnungen und deren Dauer, Zeitpunkte der erbrachten Leistungen, weitere Leistungen wie Labor und bildgebende Diagnostik, alle Leistungserbringer und Angaben zum Vitalstatus. Die Daten ermöglichen eine zeitliche Zuordnung von Diagnose und Behandlung im Einzelfall und spiegeln auch den Verlauf einer UAW wieder. COMPASS-Daten lassen sich im Sinne von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien auswerten, wobei auch Einzelfallanalysen möglich sind. Vorteile einer computerunterstützten, aktiven Beobachtung von Medikamenten mittels solcher verknüpfter Datenbanken ist das Ausschalten des Underreportings und die kontinuierliche, prospektive Erhebung großer Datenmengen mit relativ geringem Aufwand. Da die Daten aus einer definierten Bevölkerungsstichprobe stammen, lassen sich auch Inzidenzen errechnen (21). Der Vorteil dieser Methode ist also die statistisch absicherbare Erkenntnis. Nachteile bestehen im finanziellen und logistischen Aufwand im Aufbau und in der Pflege eines solchen Systems. Weiterhin können auch nur gezielte Fragestellungen untersucht werden. Eine Signalgenerierung zur Erkennung seltener und bislang unbekannter Ereignisse findet nicht statt.

Auch zur Risikoerfassung nach Impfungen sind solche aktiven Systeme schon eingesetzt worden. So wurden in England die Daten über durchgeführte DPT- und MMR-Impfungen mit den Aufzeichnungen über Krankenhauseinweisungen wegen Fieberkrämpfen und idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) verknüpft und ausgewertet (22).

2.6.6 Spezielle Erfassungssysteme für UAW nach Impfstoffanwendung

Das in den USA am 21.3.1988 mit dem National Childhood Vaccine Injury Act eingeführte Gesetz zur Regulierung von Impfschadensfällen enthielt auch Direktiven für die Meldung von UAW. Hiernach sind impfende Ärzte sowie Impfstoffhersteller zur Meldung ihnen bekanntgewordener unerwünschter Reaktionen nach Impfungen an das Department of Health and Human Services (DHHS) verpflichtet. Dieses Erfassungszentrum erarbeitete unter Mitwirkung von CDC (Centre for Disease Control) und FDA (Food and Drug Administration) das Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), ein speziell für UAW nach Impfstoffanwendung konzipiertes System zur Überwachung von Vakzinen, das aus dem bereits 1978 eingeführten Monitoring System for Adverse Events Following Immunization (MSAEFI) hervorging. Am 1.11.1990 wurde VAERS fertiggestellt und zur UAW-Erfassung eingesetzt. Auch hier wurde großer Wert auf eine aktiv ausgerichtete Rolle des Erfassungszentrums gelegt. Bereits im August 1990 wurden schätzungsweise 200.000 mit Impfungen beauftragte Mediziner angeschrieben und mit dem neuen System bekannt gemacht, ebenso alle Hersteller von Impfstoffen. Zur Erfassung der UAW-Symptomatik wurde ein Fragebogen entwickelt, der ausführlich die Impfanamnese erfragt und auf die Angabe der Chargennummer des verwendeten Impfstoffes hinweist. Auch wurden Aufklärungsformblätter konzipiert, die jeder Arzt dem Impfling oder dessen Eltern vor der Impfung auszuhändigen hat und die Hinweise auf mögliche UAW und deren Meldung an das DHHS enthalten. So sollen verstärkt die Patienten bzw. bei Kindern die Eltern für die UAW-Beobachtung gewonnen werden und die Meldung nach Rücksprache mit dem impfenden Arzt erfolgen. Die beim DHHS eintreffenden Fallberichte werden validiert und in einer Datenbank gespeichert, wobei besonders schwere UAW eine schriftliche Befragung des Meldenden zum UAW-Verlauf nach 60 Tagen und einem Jahr zur Folge haben. Die Bewertung der gespeicherten UAW-Verdachtsfälle wird

regelmäßig zusammen von Pharmazeuten, Ärzten und Statistikern vorgenommen und in eventuelle Maßnahmen zur Risikoabwehr umgesetzt (23).

2.7 Anforderungen an UAW-Verdachtsfallberichte

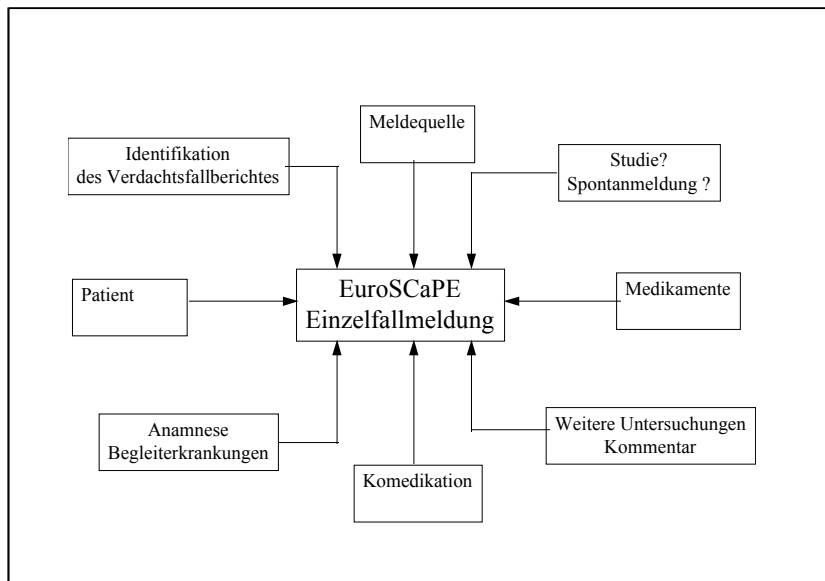
Die Meldung von in Deutschland bekanntgewordenen UAW-Verdachtsfällen sollte in deutscher Sprache auf dem zu diesem Zweck entwickelten Formblatt BGA 643 "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" erfolgen. Dieses Formular wurde 1984 in Abstimmung mit dem Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gemeinsam entwickelt, verabschiedet und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Es enthält die derzeit gültigen Anforderungen an die Art und den Umfang der Daten, die im Rahmen der Spontanerfassung zu dokumentieren sind. Bei UAW-Verdachtsfällen nach Anwendung von Impfstoffen sollte in jedem Fall die Chargennummer mitgeteilt werden. Verdachtsfälle aus anderen Ländern werden auch in englischer Sprache akzeptiert und meist als Einzelfallmeldung auf dem vom CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) veröffentlichten Formular mitgeteilt. Als Minimalkriterien eines auswertbaren Verdachtsfallberichtes gelten folgende Angaben:

- ein identifizierbarer Patient
- mindestens ein verdächtiges Arzneimittel
- mindestens eine beobachtete UAW
- eine identifizierbare Datenquelle.

Die Identifizierbarkeit des Patienten bedeutet, daß die Initialen, das Alter oder Geburtsdatum und das Geschlecht bekannt sein sollten, wobei zwei der drei Angaben zur Identifizierbarkeit noch den Minimalkriterien genügen. Bei Unklarheiten bezüglich des verwendeten Fertigarzneimittels genügt auch die Angabe der wirksamen Bestandteile. Die Einzelfalldokumentationen sollen gegebenenfalls durch Beifügen von Belegen, die für die Beurteilung wichtig erscheinen, ergänzt werden. Hierzu gehören ärztliche Befundberichte, Dokumentationen des Krankheits- und Therapieverlaufes, Unterlagen über stationäre Behandlungen und Entlassungsberichte der Krankenhäuser.

2.7.1 Standardisierung der Einzelfallmeldungen

Im Zuge einer europaweiten Koordination des Bereiches der Arzneimittelsicherheit sind auch Konzepte zur Vereinheitlichung von UAW-Verdachtsfallberichten erarbeitet worden, um ein zügiges und sicheres Austauschen von Meldungen und Bewertungen auf elektronischem Wege zu gewährleisten. Als schwerwiegend eingestufte UAW-Verdachtsfallberichte, die zentralisiert zugelassene Produkte betreffen, sollen zukünftig (ab 1997) on-line innerhalb von 15 Tagen nach Eingang von den nationalen Behörden an die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) als zentraler europäischer Zulassungsbehörde weitergeleitet werden. Diese UAW-Berichte werden in London auf einer zentralen Datenbank (EUDRAWATCH) gespeichert und stehen allen nationalen Überwachungsbehörden jederzeit für Abfragen zur Verfügung. Noch weitergehende Bestrebungen der Angleichung im Rahmen der Beratungen der International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) schließen auch Japan und die USA in solche Konzepte ein. Das bisherige Ergebnis dieses Projektes (European Single Case in Pharmacovigilance Exchange, EUROSCAPE) ist ein elektronischer "Fallberichtsbogen" (MEDADR im EDIFACT-Format), der von allen nationalen Erfassungszentren für die UAW-Verdachtsfallmeldungen an die EMEA in London und an das WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Schweden voraussichtlich ab dem Jahr 1997 verbindlich verwendet werden soll (24). Die Diskussionen um das optimale Format eines solchen elektronischen Fallberichtesbogens sind allerdings derzeit noch nicht abgeschlossen. Integriert werden soll nach Möglichkeit auch die pharmazeutische Industrie. Der größte Vorteil eines solchen Konzeptes ist der direkte Transfer von UAW-Berichten von Datenbank zu Datenbank, so daß eine zeitaufwendige und fehlerträchtige manuelle Falleingabe entfällt.



Ansicht zu 2.6.1

Komponenten eines EUROSCAPE- Einzelfallberichtes.

2.7.2 Standardisierung der Terminologie

Von ebenfalls großer Bedeutung für die Effektivität einer internationalen Arzneimittelüberwachung ist auch die Tatsache, daß alle Beteiligten dieselbe Sprache sprechen bzw. für die Codierung medizinischer Begriffe die gleiche Terminologie verwenden. Bislang wurden verschiedene Systeme zur Beschreibung von Diagnosen (International Classification of Diseases, ICD-10) und UAW (WHO-Adverse Reaction Terminology, WHO-ART; Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms, COSTART, FDA) benutzt.

Im Jahre 1989 begann die britische Medical Control Agency (MCA) im Rahmen der Entwicklung eines neuen UAW-Datenbanksystems auch mit der Erstellung einer einheitlichen medizinischen Terminologie für alle Erfordernisse. Hieraus entstand das Projekt des Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MED-DRA), für das eine eigene europäische Arbeitsgruppe unter dem Vorsitz der MCA gegründet wurde. Hierin wurden die gebräuchlichsten medizinischen Terminologien integriert und das System noch erweitert. Der Aufbau von MED-DRA entspricht im wesentlichen dem der WHO-ART mit einer hierarchischen Struktur von Lowest Level Terms, Preferred Terms, High Level Terms, High Level Group Terms und System Organ Classes. Nach einer Erprobungsphase, an der neben Behörden auch einige pharmazeutische Hersteller beteiligt sind, soll

MEDDRA in einer nochmals überarbeiteten Version mit Übersetzungen in alle europäischen Sprachen für Datenbanken im Sektor Arzneimittelsicherheit als Standard zur Verfügung stehen. Auch die von der zentralen europäischen Zulassungsbehörde EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) realisierte UAW-Datenbank EUDRAWATCH implementiert die MEDDRA-Terminologie in der derzeit aktuellsten Version 1.5.

2.7.3 Anforderungen an eine zeitgemäße UAW- Datenbank

Die Entwicklung eines modernen relationalen Datenbanksystems ist für eine zeitgemäße Arzneimittelüberwachung Grundvoraussetzung. Die Begründung hierfür ergibt sich aus der Tatsache, daß durch Bestrebungen der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) zur Schaffung einer europäischen UAW-Datenbank und eines zugehörigen Netzwerkes der elektronische Datenfluß der UAW-Verdachtsfallmeldungen in naher Zukunft stark ansteigen wird (25). Die Voraussetzungen sind schon heute mit der Realisierung des europäischen Netzwerkes EUDRANET gegeben, das derzeit in einer Erprobungsphase für die Übermittlung von UAW-Daten zur Verfügung steht. Die Vorteile einer solchen europäischen Vernetzung im Arzneimittelsicherheitsbereich liegen auf der Hand:

- Schnelligkeit beim Austausch von Meldungen
- Reduzierung von Fehlern und Zeitgewinn durch direktes Einspeisen solcher Berichte in die angeschlossenen Datenbanken (EuroSCaPE)
- Standardisierung des Berichtsformates

Um den Anschluß an diese Entwicklungen zu halten, wurde im Paul-Ehrlich-Institut die UAW-Datendank DARWIN konzipiert und teilweise realisiert. Hierbei wurde großer Wert auf eine Benutzerfreundlichkeit der Datenbank gelegt, was eine graphische, mausgesteuerte Oberfläche erforderlich machte. Die Eingabe eines UAW-Verdachtsfalles erfolgt über 9 Eingabemasken, wobei mit der Verwendung sog. dynamischer Referenztabellen die Freitexteingabe weitgehend ausgeschlossen wurde. Dies vereinfacht die Eingabe und vermeidet Fehler, da "hinter" den Eingabefeldern Listen stehen, aus denen die zutreffenden Begriffe ausgewählt und automatisch in die Datenfelder übernommen werden. Diese Listen sind beliebig erweiterbar und können so flexibel allen neuen Erfordernissen angepaßt werden. Die Pflege dieser Referenztabellen erfolgt

zweckmäßigerweise direkt bei der Falleingabe und wird in bestimmten Zeitabständen im Rahmen der Datenbankpflege überprüft. Obligate Funktionen sind das automatische Erstellen erforderlicher Korrespondenz und Präsentationen, Graphiken und Listen. Selbstverständlich müssen Berichte im EUROSCAPE-Format on-line gespeichert und verschickt werden können und eine interne Kontrollfunktion der Datenbank muß Doppelmeldungen sicher erkennen und ausschalten.

Die bisher im Paul-Ehrlich-Institut registrierten Falldaten sollen in eine UAW-Datenbank integriert werden und für statistische Auswertungen zur Verfügung stehen. Auch sollte eine solche Datenbank erweiterbar sein. So ist zum Beispiel eine optische Speicherung der Originalberichte durch Scannerbearbeitung möglich und schon heute Bestandteil des in Großbritannien etablierten Adverse Drug Reactions Online Information Tracking (ADROIT). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin benutzt ein solches optisches Archiv zur Speicherung aller UAW-Daten. Ebenso sollte die Möglichkeit zur automatischen Übernahme bestimmter Datenfelder in andere Programme bestehen. So könnte z.B. zu jedem UAW-Verdachtsfall ein durch einen Algorithmus erzeugtes "standardized causality assessment" erstellt werden, was zur Selbstkontrolle der bewertenden Ärzte sicher von Vorteil wäre.

2.7.4 Datenschutz im Bereich Arzneimittelsicherheit

Hierbei steht der Schutz der Patientendaten im Vordergrund, da im Verlauf der Bearbeitung und Bewertung jedes UAW-Verdachtsfalles die personenbezogenen Angaben in Behörden und pharmazeutischen Unternehmen erfaßt und gespeichert werden. Auch die Speicherung der Identität des Meldenden bedarf nach §3 des Bundesdatenschutzgesetzes ausdrücklich dessen Zustimmung. Das entscheidende Kriterium ist somit die Personenbezogenheit und damit die Identifizierbarkeit des Betroffenen. Als Konsequenz resultiert eine Anonymisierung der Fallberichte, vom Patienten werden die Initialen, Geburtsdatum oder Lebensalter mitgeteilt. Erhält die Erfassungsbehörde eine UAW-Verdachtsfallmeldung über die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), so ist auch der meldende Arzt anonymisiert. Bei Rückfragen muß in diesen Fällen über die AKdÄ die Zustimmung des Arztes zur Weitergabe seiner Anschrift abgewartet werden. Der Bundesdatenschutzbeauftragte hat nach Überprüfung das Formblatt BGA 643 "Bericht über unerwünschte Arzneimittel-

wirkungen" akzeptiert. Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse von pharmazeutischen Unternehmen sind ebenfalls gesetzlich geschützt. Das Informationsbedürfnis von Verbrauchern und Öffentlichkeit an möglichen Risiken bestimmter Arzneimittel kann jedoch in der Regel Vorrang beanspruchen.

3. Bewertung des kausalen Zusammenhanges zwischen Arzneimittelgabe und beobachteter unerwünschter Reaktion.

Nach Rawlins und Thompson können die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in zwei Klassen eingeteilt werden, die sich hinsichtlich der Bewertung eines kausalen Zusammenhanges grundsätzlich unterscheiden.

Sog. Typ A-Reaktionen zeichnen sich durch eine Verstärkung der erwünschten Wirkung aus, sind somit vorhersehbar und dosisabhängig. Solche UAW sind häufig und werden durch die klinischen Studien vor der Marktzulassung meist erfaßt und in den Packungsbeilagen beschrieben. Der Schweregrad ist in der Regel niedrig und der kausale Zusammenhang zwischen Medikament und UAW pathophysiologisch erklärbar. Im Rahmen der Betrachtung von UAW nach Impfungen entsprechen den Typ A-Reaktionen am ehesten die Lokalreaktionen und milde systemische Impfreaktionsverläufe.

Sog. Typ B-Reaktionen sind von gänzlich unerwartetem Charakter, dosisunabhängig, relativ selten, aber oft schwer verlaufend und eventuell auch mit persistierenden Schäden oder letalem Ausgang verbunden (26). Hier beginnen auch die großen Probleme der Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen, da im Einzelfall eine eindeutige Aussage nach jeweiligem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis oftmals nicht möglich ist. Die Erfassung solcher Reaktionen als mögliche Arzneimittelwirkungen gelingt nur mit einem System, was permanent möglichst alle mit dem zu überwachenden Medikament behandelten Patienten beobachtet und alle auftretenden Reaktionen (auch oder gerade die "unplausibel" erscheinenden !) registriert.

Durch eine Signalgenerierung entsteht ein Verdacht, der dann nach Möglichkeit mit wissenschaftlichen Methoden untermauert werden sollte, wozu hierbei oftmals die verschiedenen Formen der klinischen Studien auf empirischem Wege die erforderlichen Beweise für kausale Zusammenhänge erbringen müssen.

3.1 Methoden der Kausalitätsbewertung (Imputologie)

"For biological reasons a drug has either caused or contributed to the development of an adverse reaction or it has not. All intermediary evaluations like possible, probable, etc. are only approximations of the unknown truth" (27).

Diese einfache Aussage bringt das Dilemma der Imputologie im Arzneimittelsicherheitsbereich auf den Punkt. Zum einen können aufgrund von fehlenden wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Pathophysiologie komplexer Typ B-Reaktionen nur Vermutungen angestellt werden, zum anderen müssen aber weitreichende Entscheidungen über die Anwendung von Impfstoffen und Arzneimitteln schnell im Falle eines (vermuteten) Risikos für die Patienten getroffen werden.

3.1.1 Epidemiologische Studien

Bei epidemiologischen Studien erlaubt die statistische Auswertung der Differenz von Häufigkeiten einer bestimmten UAW bei einem bestimmten Medikament zwischen Verum- und Kontrollgruppe Rückschlüsse auf die Kausalität: ist die UAW-Rate in der Verum-Gruppe signifikant höher, so wird von einem Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAW ausgegangen. Dieser empirische Ansatz kann jedoch nicht auf die Bewertung einzelner Fälle übertragen werden. Auch sind die Bias- und Konfundierfaktoren bei der Studiauswertung oftmals so komplex, dass auch durch das Ergebnis einer aufwendigen Studie nicht immer ein eindeutiges Resultat erzielt werden kann.

3.1.2 WHO-Bewertungskriterien des Einzelfalles

Für jeden einer Erfassungsbehörde gemeldeten UAW-Verdachtsfall muß dort eine individuelle Bewertung des Kausalzusammenhanges durchgeführt werden. Wird der Fall vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet und handelt es sich um ein als schwerwiegend eingestuftes Ereignis, muß der Fallmeldung bereits eine Kausalitätsbewertung des Zulassungsinhabers beiliegen. Die WHO hat Kriterien erarbeitet, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Bewertungen ermöglicht.

- **Gesichert (certain):** ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen in Frage kommen. Desweiteren

muß die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionsversuch nicht zwangsläufig gefordert wird, in der Regel aber vorhanden sein sollte.

- **Wahrscheinlich (probable / likely):** ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als wahrscheinliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und die aufgetretene Symptomatik wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionsversuch nicht gefordert wird.

- **Möglich (possible):** ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als mögliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt aber auch andere Ursachen wie koinzidierende Erkrankungen oder Medikamente in Frage kommen.

- **Unwahrscheinlich (unlikely):** ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als unwahrscheinliche UAW, wenn eine zweifelhafte zeitliche Korrelation besteht und insgesamt mehr Aspekte gegen einen Kausalzusammenhang sprechen.

- **Unvollständig (conditional / unclassified):** die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.

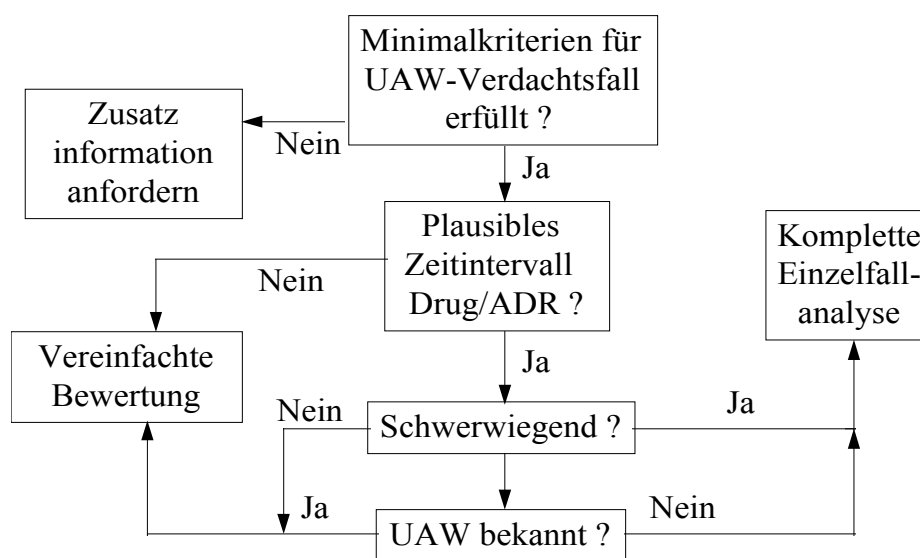
- **Nicht zu beurteilen (unassessible / unclassifiable):** die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, keine weiteren Daten sind zu erwarten (28).

3.1.3 Qualität der Fallberichte

Schon die Definition dieser Kriterien zeigt, daß zur Bewertung eines UAW-Verdachtsfalles ein vollständiger Einzelfallbericht, oft durch epikritische Berichte ergänzt, notwendig ist, wobei hier auch schon eines der größten Probleme liegt. Vom Auftreten der UAW bis zur Bearbeitung der Meldung im Erfassungszentrum (wenn sie denn gemeldet wird), vergeht Zeit. Im Falle einer unvollständigen Differentialdiagnostik, speziell im Hinblick auf Nachweise koinzidierender Infektionskrankheiten, ist häufig zum Zeitpunkt der Bewertung die Möglichkeit auf eine optimale Datenlage bereits unwiederbringlich verloren. Auch bei auf den ersten Blick gut dokumentierten Verdachtsfallberichten, z.B. aus Universitätskliniken, finden sich bei genauer Analyse noch differentialdiagnostische "Schlupflöcher", so daß ein gesicherter Kausalzusammenhang bei unerwarte-

ten und ätiologisch unklaren UAW-Verdachtsfällen sehr selten angegeben werden kann, zumal aus ethischen Gründen ein Reexpositionsversuch zumeist unververtretbar erscheint.

Nicht für alle UAW-Verdachtsfälle ist eine globale Introspektion erforderlich und sinnvoll, da für gut bekannte oder nicht schwerwiegende Verdachtsfallmeldungen durchaus ein verkürztes Bewertungsverfahren gewählt werden kann. Das Vorgehen zur Entscheidungsfindung, ob für einen gemeldeten Verdachtsfall eine ausführliche Bewertung mit Literaturrecherche oder ein verkürztes Verfahren indiziert ist, veranschaulicht die folgende Übersicht :



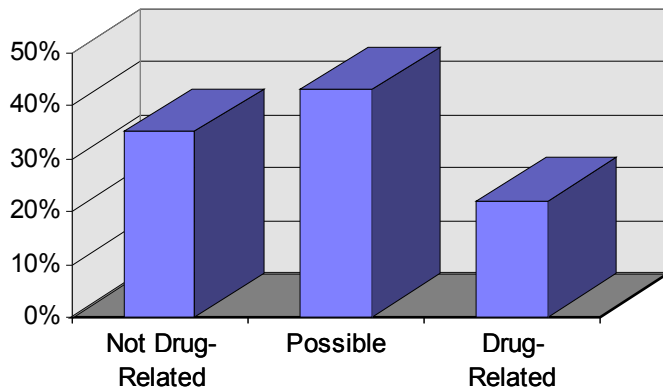
Ansicht zu 3.1.3 : Algorithmus zur Wahl des Bewertungsverfahrens

3.1.4 Einzelfallanalyse

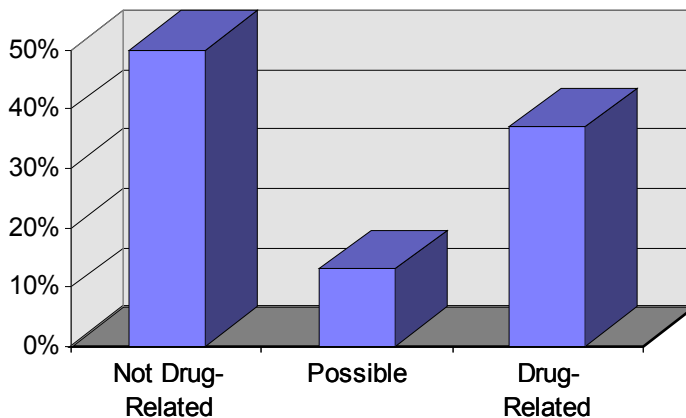
Für die Begutachtung von Einzelfällen gibt es kein standardisiertes Vorgehen, da jede UAW letztlich auch eine individuelle Krankengeschichte widerspiegelt und jeder gemeldete Verdachtsfall sich hinsichtlich des auswertbaren Inhaltes unterscheidet.

Dennoch sollte die Bewertung des kausalen Zusammenhanges durch den Bewerter nachvollziehbar und reproduzierbar sein. Das Ergebnis der Kausalitätbewertung ist stets abhängig von der aktuellen Datenlage. So wurden 94 Einzelfallberichte unmittelbar nach Eingang im Erfassungszentrum und nach Auswertung angeforderter Follow-up-Informationen vom gleichen Bewerter beurteilt. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in der folgenden Graphik dargestellt (29) :

Erste Bewertung



Zweite Bewertung mit Zusatzinformationen



Das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Einzelfallbewertung basiert auf dem Wissen und der Erfahrung des auswertenden Experten, wobei alle zur Verfügung stehenden Daten unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur herangezogen werden. Große Vorteile bietet hier die direkte on-line Benutzung von Literaturdatenbanken wie MEDLINE oder EMBASE. Dieses Vorgehen der Fallanalyse wird als globale Introspektion bezeichnet und ist naturgemäß abhängig von der Qualifikation des Auswerters. Vor der umfassenden und zeitaufwendigen Einzelfallbegutachtung sollte zunächst eine

Differenzierung der UAW-Meldungen mittels eines Algorithmus erfolgen. Einzelfälle, die einer globalen Introspektion bedürfen und Berichte, für die ein vereinfachtes Vorgehen ausreichend erscheint, werden so im Vorfeld voneinander getrennt.

Eine wertvolle Hilfe für die UAW-Beurteilung nach Impfstoffanwendung stellen die Arbeiten des amerikanischen INSTITUTE OF MEDICINE dar, die im Auftrag der US-Regierung zur Thematik des kausalen Zusammenhanges zwischen Impfungen und postvakzinal auftretenden Störungen durchgeführt wurden. Die umfassenden Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden unter den Titeln : "Adverse Effects of PERTUSSIS and RUBELLA Vaccines" und "Adverse Events Associated with CHILDHOOD VACCINES - Evidence Bearing on Causality" in den Jahren 1991 und 1994 in Buchform veröffentlicht und stellen den momentanen "State of the Art" der Einzelfallanalyse dar. Von einem 14 Mitglieder zählenden Spezialistenteam (u.a. Immunologen, Pädiater, Internisten, Infektiologen, Neurologen, Virologen, Mikrobiologen, Epidemiologen) wurden in einer Zeitspanne von 18 Monaten alle verfügbaren Informationen zum Thema UAW nach Impfungen gesammelt und die Einzelfälle des VAERS analysiert. Die Auswertung der Literatur umfaßte die Sichtung von über 7.000 Abstracts und mehr als 2.000 veröffentlichten Artikeln und Büchern. Regelmäßige Treffen des Komitees, 2 wissenschaftliche Kongresse und 2 öffentliche Meetings wurden zum Zwecke des Gedankenaustausches und der Diskussion, auch unter Beteiligung von Impfgegnern, durchgeführt.

Nur durch eine wirklich umfassende Zusammenstellung und Auswertung der Literatur können im Einzelfall die Fragen nach der biologischen Plausibilität und den bisher veröffentlichten Fällen einer UAW, die für die Kausalitätsbewertung eine entscheidende Rolle spielen, mit mehr oder weniger hoher Signifikanz beantwortet werden. Für die untersuchten Impfstoffe wurden vom INSTITUTE OF MEDICINE für aufgetretene unerwünschte Ereignisse folgende Kriterien zur Bewertung eines Kausalzusammenhanges etabliert:

1. Kein Beweis für einen kausalen Zusammenhang
(No evidence bearing on a causal relation).
2. Kein Beweis für oder gegen die Annahme eines kausalen Zusammenhanges
(The evidence is inadequate to accept or reject a causal relation).
3. Beweise zur Verneinung eines kausalen Zusammenhanges überwiegen

(The evidence favors rejection of a causal relation).

4. Beweise zur Bejahung eines kausalen Zusammenhanges überwiegen

(The evidence favors acceptance of a causal relation).

5. Ein kausaler Zusammenhang ist nachgewiesen

(The evidence establishes a causal relation).

3.1.5 Semistrukturierte Ansätze mit Fragenkatalogen

Eine Reihe solcher Listen ist zur Vereinheitlichung der Faktoren, die in eine Kausalitätsbewertung eingehen sollten, erarbeitet worden. Die Auswertung und Gewichtung der einzelnen Aspekte sind vom Bewerter individuell vorzunehmen. Zur konkreten Einzelfallbewertung der UAW-Verdachtsfälle nach Impfstoffanwendung soll nun eine Checkliste erstellt werden, mit deren Hilfe eine Kausalitätsbeurteilung nachvollziehbar dokumentiert werden kann. Diese Liste soll in bestimmten Fällen (z.B. alle bislang unbekanntem UAW-Verdachtsfälle, Fälle mit besonders schwerem Verlauf oder letalem Ausgang usw.) dem Fallbericht beigelegt werden.

1. Sind die Kriterien für einen UAW-Verdachtsfall erfüllt ?
2. Analyse der Literatur, handelt es sich um eine bereits bekannte Reaktion ?
3. Liegen im konkreten Fall plausible andere, mögliche Ursachen für die aufgetretene Reaktion vor ?
4. Ergeben sich aus der Eigen- oder Familienanamnese (Impfanamnese!) des Patienten zusätzliche Hinweise ?
5. Spricht der zeitliche Ablauf für oder gegen das Vorliegen einer UAW bzw. ist die Reaktion in diesem Zeitrahmen erklärbar ?
6. Fand eine begleitende oder der Impfung vorausgehende medikamentöse Therapie statt ?
7. Trat die unerwünschte Reaktion nach der Impfung im weiteren Verlauf auch ohne Impfstoffapplikation nochmals auf (Dechallenge) ?
8. Wurde ein Reexpositionsversuch durchgeführt bzw. ist die Reaktion bei einer früheren Impfung schon einmal aufgetreten (Rechallenge) ?

3.1.6 Standardisierte Bewertungsansätze

Ein weiterer Schritt zur Standardisierung der Kausalitätsbewertung ist die Einführung von Algorithmen. Hier wird eine Liste von für die Bewertung wichtigen

Informationen abgefragt, die möglichen Antworten sind vorgegeben und müssen ausgewählt werden. Moderne, computerunterstützte Systeme können diese Daten auch direkt aus einer Datenbank übernehmen und automatisch eine Bewertung des Falles vornehmen, die dann mit dem Ergebnis der "klassischen" Beurteilung verglichen werden kann (30). Ein solches Modell wird in Frankreich mit dem Algorithmus von Begaud und Royer zur Verdachtsfallbewertung eingesetzt. Hierbei wird jeder Fallbericht nach Durchlauf einer Checkliste ("intrinsic imputability") und Suche nach analogen Fallberichten in der Literatur ("extrinsic imputability") automatisch einer Kategorie zugeteilt (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, zweifelhaft, unwahrscheinlich).

Ein Ansatz zur Optimierung dieser standardisierten Bewertungsmodelle basiert auf dem Theorem von Bayes und wurde von Naranjo entwickelt, wobei hier jede Frage der Checkliste nicht mit ja oder nein, sondern einer Einschätzung zwischen 0 und 1 auf einer Wahrscheinlichkeitsskala beantwortet wird. Nach Abschluß der Berechnungen erhält man einen "Wahrscheinlichkeitskoeffizienten" für den Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAW (31).

3.1.7 Spezielle Aspekte der Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen nach Anwendung von Impfstoffen.

Für Impfstoffe gelten im Vergleich zu anderen Arzneimitteln einige Besonderheiten, die gerade im Hinblick auf die Bewertung von möglichen UAW von großer Bedeutung sind. So fehlt bei Impfstoffen die zur Validierung von standardisierten Bewertungsmethoden herangezogene Reexposition (Rechallenge), da nach einer schweren unerwünschten Reaktion ein Impfstoff zumeist nicht nochmals verabreicht wird. Auch werden Impfstoffe im Rahmen der Grundimmunisierung bei Kindern überwiegend als Kombinationsimpfstoffe eingesetzt und dieser Trend wird sich auf Wunsch von Pädiatern und Eltern aus verständlichen Gründen (die Anzahl der Injektionen wird geringer) noch weiter verstärken. Aus der Perspektive der Arzneimittelüberwachung wird natürlich die Zuordnung einer aufgetretenen Reaktion zu einer Komponente des Impfstoffes äußerst schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Daraus ergeben sich für die Weiterführung von Kombinationsimpfungen nach aufgetretenen UAW für den beratenden Arzt große Probleme, ob, und wenn ja mit welcher Impfstoffkombination eine Fortsetzung des Impfschemas durchgeführt werden soll. Günstig für die Beurteilungsmöglichkeit im UAW-Verdachtsfalle wirkt sich bei Impfungen von

Kindern die Tatsache aus, daß in dieser Altersgruppe selten Vorerkrankungen bestehen und und zumeist keine weiteren Medikamente eingenommen werden.

4. Unterscheidung von Impfreaktion und Impfkomplication / Impfschaden

4.1 Definition der Begriffe

Vorbemerkung : "Weit über 90% aller Impfungen werden ohne jegliche Symptome und Beschwerden toleriert und echte Impfschäden sind eine ausgesprochene Rarität" (32).

Eine jede Impfung kann in Abhängigkeit von der individuellen Reaktionsbereitschaft und Immunitätslage des Impflinges eine Impfreaktion, auch "Impfkrankheit" genannt, auslösen. Diese kann sich als Lokalreaktion oder als Allgemeinreaktion (bei Lebendimpfungen ein blandes "Imitat" der zu verhütenden Infektion) manifestieren. Von Bedeutung für die Stärke der Allgemeinreaktion ist auch der Reinheitsgrad des verwendeten Impfstoffes, d.h. sein Anteil an Fremdeiweiß und Hilfsstoffen, man spricht diesbezüglich von der "Reaktogenität" eines Impfstoffes.

Auch beim Einsatz von modernen, hochgereinigten Impfstoffen gilt noch der Satz, daß eine Impfung zu einer "kleinen" Krankheit führen kann, um eine "große" Krankheit zu verhindern. Somit ist eine Impfreaktion kein unerwartetes Ereignis, sondern mit einer gewissen Häufigkeit fester Bestandteil einer jeden Schutzimpfung. Ein Patient, der auf diesen Zusammenhang prävakzinal ausdrücklich hingewiesen wurde, wird auch trotz einer evtl. auftretenden fieberhaften Allgemeinreaktion den Nutzen der Impfung nicht in Frage stellen und die Impfreaktion rational begreifen können. Hier sei auch nochmals auf die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung jedes Impflinges bzw. seiner Erziehungs- oder Sorgeberechtigten vor der Impfung hingewiesen, da natürlich Ängste (teilweise berechtigter, teilweise unbegründeter Natur) bestehen. Nach den Empfehlungen der STIKO soll das Aufklärungsgespräch folgende Punkte beinhalten:

- Beschreibung und Bedeutung der zu verhindernden Krankheit für den Patienten und die Allgemeinheit (einschließlich Behandlungsmöglichkeiten);
- Kontraindikationen, Impfreaktionen sowie seltene Impfkomplicationen;

- Durchführung und Verhalten nach der Impfung;
- das Impfschema, den Eintritt und die Dauer der erwarteten Schutzwirkung, die Häufigkeit von Impfversagern.

Dies sollte natürlich in einer dem Impfling verständlichen Sprache und aller gebotenen Ruhe und Sorgfalt geschehen und anschließend ausreichend in Impfunterlagen dokumentiert sein. Unter einer Impfkomplication versteht man im Gegensatz zur Impfreaktion ein in der Regel unerwartetes und schweres Ereignis, das schlimmstenfalls zum Tode führen oder einen bleibenden gesundheitlichen Schaden hinterlassen kann.

4.2 Impfschaden

Impfungen sind stets eine kollektive Maßnahme, durchgeführt am Individuum (33). Der Schutz der Gesamtbevölkerung vor bestimmten Infektionskrankheiten ist dabei umso größer, je höher die Durchimmunisierungsrate der Gesamtpopulation gegen den speziellen Erreger ist. Die Impfung des einzelnen Individuums ist somit gleichzeitig auch eine gemeinnützige Maßnahme und liegt im öffentlichen Interesse. Schwerwiegende Gesundheitsschäden infolge einer öffentlich empfohlenen Schutzimpfung sind zwar sehr selten, können jedoch für den Betroffenen und seine Familie großes Leid und weitreichende Einschränkungen für das weitere Leben bedeuten und werden vom Staat zumindest materiell entschädigt. Das Bundesseuchengesetz (BSeuchG) definiert in § 52, Abs.1 als Impfschaden einen über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden Gesundheitsschaden.

Im § 52 Abs. 2 des BSeuchG heißt es: "Zur Anerkennung eines Gesundheitsschadens als Folge einer Impfung genügt die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhanges. Wenn diese Wahrscheinlichkeit nur deshalb nicht gegeben ist, weil über die Ursache des festgestellten Leidens in der medizinischen Wissenschaft Ungewißheit besteht, kann mit Zustimmung der für die Kriegsopferversorgung zuständigen obersten Landesbehörde Versorgung in gleicher Weise wie für einen Impfschaden gewährt werden." Im Falle eines Impfschadens zahlt das jeweilige Bundesland eine Entschädigung in Form einer monatlichen Versorgungsrente, sofern es sich um eine nach § 14 des Bundesseuchengesetzes "öffentlich empfohlene" Schutzimpfung handelt. Eine eventuelle Komplikation sollte deshalb dem jeweiligen Gesundheitsamt bzw.

Versorgungsamt gemeldet werden und erforderliche differentialdiagnostische Maßnahmen sollten zur Erleichterung der Begutachtung möglichst vollständig und umgehend eingeleitet werden. Nach § 14 BSeuchG legen die obersten Gesundheitsbehörden der Länder fest, welche Impfungen als "öffentlich empfohlen" zu gelten haben. Will ein Patient einen Impfschaden im Sinne des BSeuchG geltend machen, so muß er beim Versorgungsamt einen Antrag auf Anerkennung eines Impfschadens stellen. Das Versorgungsamt wird daraufhin das zuständige Gesundheitsamt auffordern, nacheinander zwei Berichte zu erstellen. Hierfür muß das Gesundheitsamt alle verfügbaren Unterlagen einholen. In schwierigen Fällen beauftragt das Versorgungsamt zusätzlich einen unabhängigen Gutachter. Lehnt das Versorgungsamt aufgrund der Gutachten den Antrag ab, so kann der Kläger beim zuständigen Sozialgericht Widerruf einlegen. Das Sozialgericht läßt in diesem Falle weitere Gutachten durch unabhängige Gutachter erstellen. Die Versorgungsverwaltungen der Bundesländer melden jährlich dem Robert Koch Institut (RKI) alle anerkannten Impfschadensfälle, ebenso die Zahl der abgelehnten Anträge sowie die Anzahl der sich noch in der Bearbeitung bzw. im Streitverfahren befindlichen Fälle. Diese Daten werden im Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des RKI im Impfschadensregister gesammelt und stehen somit für weitere Auswertungen zur Verfügung. Ab dem Jahr 1996 übernahm das Paul-Ehrlich-Institut die Weiterführung des Impfschadensregisters.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der anerkannten Impfschadensfälle für die einzelnen Impfstoffe in der BRD 1971 bis 1990, Gesamtfallzahl 902 (34):

Impfung	Vorübergehende Heilbehandlung	MdE 0%	MdE > 0% - < 25%	MdE > 25% - < 100%	MdE 100%	Tod	Summe
Diphtherie	3	1	1	1	-	-	6
Pertussis	-	-	-	8	10	1	19
Tetanus	7	1	1	6	-	-	15
DT	8	8	2	6	2	1	27
DT-Masern	1	-	-	-	-	-	1
DT-Polio	3	3	1	7	10	-	24
DPT	11	1	-	26	30	3	71
DPT-Polio	3	-	-	22	37	1	63
DPT-Masern	-	-	-	-	1	-	1
DPT-Masern-Polio	3	-	-	2	11	-	16
Polio	16	5	9	77	37	4	148
Masern	-	-	-	2	2	-	4
Mumps	-	-	-	1	-	-	1
Röteln	4	2	3	1	-	-	10
Masern-Mumps	1	-	1	5	1	-	8
Masern-Mumps-Röteln	-	-	-	2	-	-	2
Tuberkulose (BCG)	103	210	109	17	1	-	440
Influenza	6	5	5	16	6	3	41
Hepatitis B	1	-	-	-	-	-	1
Tollwut	-	-	-	-	1	-	1
Cholera	1	-	-	-	-	-	1
FSME	-	-	1	-	-	-	1
Gelbfieber	-	-	1	-	-	-	1
Typhus	-	-	-	-	-	-	-

5. Anwendung von Impfstoffen beim Menschen

Die frühesten überlieferten Impfversuche sollen schon 1500 v.Chr. in Indien durch Übertragung von Pockenblaseninhalt auf Gesunde durchgeführt worden sein und basierten auf der Beobachtung, daß bestimmte Krankheiten nicht mehrmals das gleiche Individuum befallen. So waren auch die Personen, die Pockennarben als äußeres Zeichen der überstandenen Infektion deutlich sichtbar trugen, im Mittelalter für die Verbrennung der Leichen an Pocken Verstorbener zuständig.

Als Begründer der modernen Vakzination gilt der englische Landarzt Edward Jenner. Er hatte die Beobachtung gemacht, daß Kuhpocken, auf die Hände von Melkerinnen und Melkern übertragen, vor der damals gefürchteten Pockeninfektion schützten und setzte diese Erkenntnis am 14. Mai 1796 erstmals in die Praxis um. Er verimpfte dem achtjährigen Knaben James Phibbs Sekret aus dem Melkerknoten einer Magd, die sich mit Kuhpocken infiziert hatte, und überprüfte den Impferfolg sechs Wochen später durch eine "Prüfinfektion" mit

inokuliertem humanen Pockenblaseninhalt. Der Junge erkrankte nicht und die Theorie vom übertragbaren Infektionsschutz wurde von Jenner 1798 in seiner Schrift "Inquiry into the causes and the effects of the variola vaccinae" veröffentlicht. Seit Jenners Experimenten sind 200 Jahre vergangen und gegenwärtig sind weltweit mehr als 30 Humanimpfstoffe zugelassen. Bisheriger Höhepunkt in der Geschichte der Schutzimpfungen ist unbestritten die Ausrottung der Pocken im Jahre 1977, wobei dieses Ereignis die WHO zu weiteren großen Anstrengungen motivierte, deren Ziele im Expanded Programme of Immunization (EPI) formuliert sind.

Die meisten der heute gebräuchlichen Impfstoffe gegen bakterielle oder virale Infektionen sind attenuierte Lebendvakzinen oder inaktivierte Präparate, die den gesamten Erreger oder dessen als Antigen wirksame Bestandteile enthalten. Für die inaktivierten Impfstoffe wird der Erreger in großen Mengen angezüchtet und dann unter Bedingungen, die die immunogene Aktivität erhalten, inaktiviert. Hierzu wird meistens Formalin verwendet. Vorteile bieten die inaktivierten Vakzinen durch ihre fehlende Invektivität, die Keime werden nicht ausgeschieden und können zum Teil auch bei immunsupprimierten Patienten angewendet werden. Größter Nachteil der inaktivierten Impfstoffe ist die relativ geringe Immunogenität, die sich fast ausschließlich in der Induktion der humoralen Immunität manifestiert und die den Einsatz von Adjuvantien und mehrfacher Applikation erforderlich macht.

Die Herstellung von attenuierten Impfstoffen erfordert mehrere Passagen des virulenten Erregers in Zellkulturen, in denen er natürlicherweise nicht vorkommt. Ziel dieser Maßnahmen ist eine Erregervariante, die sich im natürlichen Wirt noch vermehrt und immunogen wirkt, dabei aber keine Pathogenität mehr besitzen soll. Die Vorteile der Lebendimpfstoffe liegen darin, daß sich die attenuierten Keime im Menschen selbst replizieren und so den Verlauf der natürlichen Erkrankung imitieren. Dadurch werden sowohl die humorale als auch die zellvermittelte Immunität stimuliert, es sind keine Adjuvantien erforderlich und in der Regel genügt eine Impfdosis zur Erzeugung einer langanhaltenden Immunität. Nachteile der attenuierten Lebendvakzinen sind ihre beschränkte Haltbarkeit und die aufwendige Logistik für Transport und Lagerung in einer geschlossenen Kühlkette, was für ihre Anwendung in Entwicklungsländern zu großen Problemen führen kann. Auch die Auslösung von Impfstoffbedingten Erkrankungen (z.B. Impfmasern, BCGitis), die zum Teil auch mit schweren

Komplikationen einhergehen können, sind hier zu erwähnen. Auch sind Lebendimpfstoffe bei immunsupprimierten Patienten (mit Ausnahme des Varizellenimpfstoffes) und in der Schwangerschaft kontraindiziert.

5.1 Impfstoffherstellung

Die Anforderungen an Produktion und Prüfung von Impfstoffen unterliegt einer einheitlichen europäischen Regelung, die in Deutschland in ihren Grundsätzen im Arzneimittelgesetz und im Detail in Verordnungen des Bundesministeriums für Gesundheit festgeschrieben ist. Für die einzelnen Produkte und bestimmte Herstellungs- und Prüfverfahren sind die Anforderungen in den Arzneibuchmonographien sowie in zahlreichen Leitfäden des Arzneispezialitätenausschusses der EG-Kommission enthalten. Auch die seit Jahren von der WHO für Impfstoffe entwickelten Herstellungs- und Prüfungsrichtlinien (WHO-Requirements) stellen für Impfstoffhersteller und Zulassungsbehörden den Maßstab des aktuellen technischen und wissenschaftlichen Erkenntnisstandes dar (35). Die zur Gewinnung von Vakzinen erforderlichen Bakterien- oder Virusstämme müssen genau identifizierbar sein und den WHO-Anforderungen entsprechen; Ursprung, Züchtung und Kontrollen müssen exakt dokumentiert werden. Aus den ursprünglichen Impfstämmen werden durch Aussaat und Vermehrung in Kulturmedien nach einer begrenzten Anzahl von Passagen generationsgleiche Chargen gewonnen, die sich in möglichst geringem Maße vom Ausgangsstamm unterscheiden. Meist werden nach nochmaliger bestandener Prüfung mehrere solcher Ernten zu einem Zwischenprodukt (Bulk) gemischt und durch Ultrazentrifugation oder chromatographische Verfahren gereinigt. Danach erfolgt bei den Totimpfstoffen die meist auf chemisch-physikalischen Methoden basierende und streng kontrollierte Inaktivierung oder Detoxifikation, deren zuvor validierte Effektivität an jedem Produktionsansatz durch Reinheits- bzw. Unschädlichkeitsprüfungen nachgewiesen werden muß. Bei den Lebendimpfstoffen wird nach vorgeschriebenen Regeln die entscheidende Prüfung auf Konstanz der Attenuierungsmerkmale durchgeführt, wobei hier zunehmend moderne In-vitro-Verfahren eingesetzt werden. Nach diesen Prüfungen erfolgt die Endformulierung des Impfstoffes, d.h. es wird die pro Impfdosis erforderliche Menge unter eventueller Zugabe von Stabilisatoren, Adjuvantien oder

Konservierungsmitteln abgefüllt. Vor dem Inverkehrbringen des Impfstoffes muß jede einzelne Produktcharge vom Paul-Ehrlich-Institut freigegeben werden. Die gesetzlich vorgeschriebene Chargenprüfung umfaßt neben der Überprüfung der Herstellungs- und Prüfungsprotokolle die Kontrolle von Quantität und Qualität der Inhaltsstoffe, der Sterilität und der abnormalen Toxizität.

5.2 Perspektiven der Impfstoffentwicklung

Durch Anwendung neuer rekombinanter DNA-Technologien ist es möglich, bestimmte Viren oder Bakterien als Vektoren für antigene Strukturen anderer Mikroorganismen zu nutzen. So wurden rekombinante Vaccinia-Viruspartikel konstruiert, die in der Lage waren, eine Vielzahl von Genen anderer Erreger zu exprimieren, ohne dabei ihre Infektiosität zu verlieren (36). Die so in die Zelle eingeschleusten Gene kodieren Proteine, die wiederum von der infizierten Zelle exprimiert, d.h. glykolisiert und sezerniert werden. Die vielfältigen Vorteile eines solchen "Huckepack"-Systems umfassen eine Ähnlichkeit zur Wildvirusinfektion, eine Stimulation der humoralen und zellulären Immunität mit langanhaltendem Schutz und die Möglichkeit zur Kombination verschiedener Antigene.

Ein weiterer Ansatz ist die gezielte Attenuierung von pathogenen Erregern durch direkte Modifikation des Genoms. Heute schon genutzt wird der Einsatz gentechnisch veränderter Mikroorganismen zur Synthese großer Mengen von Protein bei der Hepatitis B Vakzine. Auch der Einsatz synthetischer Peptide als antigene Struktur in Impfstoffen erscheint denkbar. Bei solchen Totimpfstoffen hofft man durch neue Adjuvantien Verbesserungen hinsichtlich der humoralen und zellulären Immunantwort zu erzielen, da hier das Sicherheitspotential zwar hoch, die Immunogenität allerdings zumeist gering ist. Einer der erfolgversprechendsten Kandidaten ist beispielsweise MF 59, eine Substanz, die als Zusatz zum rekombinanten HBs-Antigen im Tierversuch zu einer enormen Titersteigerung der gebildeten protektiven Antikörper führte. Auch wurden für Influenza-Impfstoffe mit MF 59 erfolgreiche Versuche durchgeführt, klinische Studien sind hierzu bereits im Gange. Die aktive Immunisierung mit "nackter" DNA wird weiterhin als Alternative zu den herkömmlichen Impfungen entwickelt und experimentell untersucht. Virale DNA wird in einen Muskel injiziert, der daraufhin natürliches Virusprotein synthetisiert. Da dieses Protein wie bei einer Virus-

infektion oder einer Lebendimpfung der Geimpfte selbst bildet, kommt es nicht nur zu einer humoralen , sondern auch zu einer zellulären Immunantwort mit Bildung zytotoxischer T-Zellen. In den letzten Jahren ist es gelungen, DNA-Vakzinen gegen eine Reihe von Viruserkrankungen herzustellen und deren Wirksamkeit im Tierversuch zu demonstrieren. So waren z.B. Meerschweinchen , die mit DNA geimpft worden waren, welche den Code für das Oberflächenprotein gD des Herpes simplex Virus Typ 2 enthielt, vor der klinisch manifesten Infektion mit diesem Erreger und nachfolgenden Rekurrenzen geschützt.

Auch die Art der Impfstoffapplikation ist derzeit Gegenstand umfangreicher Forschungen, wobei verhehrt versucht wird, Impfstoffe über die Schleimhäute zu verabreichen. Dadurch kann man in manchen Fällen sowohl eine lokale als auch eine systemische Immunität erreichen. Die stärkste lokale Immunantwort findet sich zwar im Impfbereich und den unmittelbar benachbarten Schleimhautbezirken, aber durch die Wanderung aktivierter Lymphozyten ist darüber hinaus auch eine Fernwirkung zu erzielen. Als Transportsystem für topisch anwendbare Impfstoffe kommen Lipidvesikel oder biologisch abbaubare Mikrokapseln in Frage. Ein besonders aussichtsreicher, die mukosale Immunogenität von Antigenen verstärkender Carrier, scheint ein Bestandteil (Subunit B) des Choleratoxins zu sein.

5.3 Einteilungskriterien für Impfstoffe

Eine Einteilung der unterschiedlichen Vakzinen kann unter verschiedensten Aspekten erfolgen, so nach der Art des Erregers der zu verhütenden Infektionskrankheit (Virus, Bakterium, Parasit), des antigen wirksamen Bestandteiles (Toxoid, Totimpfstoff, Lebendimpfstoff, Adsorbatimpfstoff, Konjugatimpfstoff, Spaltimpfstoff), der Art der Anwendung (parenteral, oral) oder der Anzahl der Erkrankungen, gegen die geschützt werden soll (Einzel- oder Kombinationsimpfstoff). Auch kann nach der Impfempfehlung durch die ständige Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) eine Einteilung vorgenommen und zwischen Impfungen in bestimmten Sonderfällen (Indikationsimpfungen) und für die gesamte Bevölkerung empfohlenen Routineimpfungen unterschieden werden. Die Zugehörigkeit eines Impfstoffes zu einer bestimmten Gruppe wird aus der folgenden Tabelle ersichtlich :

Impfstoff	Erreger der Infektion	Antigen	Art der Anwendung	Mono / Kombi	Empfehlung der STIKO*
1. Cholera	Bakterium	Inaktiviert / Ganzkeim	i.m.	Mono	Nicht mehr empfohlen
2. Diphtherie	Bakterium	Toxoid mit Adjuvans	i.m.	Mono	Allgemein
3. FSME	Virus	Inaktivierte Viren mit Adjuvans	i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
4. Gelbfieber	Virus	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
5. Haemophilus influenzae Typ B (Hib)	Bakterium	Polysaccharid-Konjugat	i.m.	Mono	Allgemein
6. Hepatitis A	Virus	Inaktivierte Viren mit Adjuvans	i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
7. Hepatitis B	Virus	Rekombinantes HBsAg mit Adjuvans	i.m.	Mono	Allgemein
8. Influenza	Virus	Spalt-od.Subunit, wechselnde Stämme	i.m. / s.c.	Mono	Mit spezieller Indikation
9. Masern	Virus	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m. / s.c.	Mono	Allgemein
10. Meningokokken	Bakterium	Kapselpolysaccharid, bi-bzw. tetravalent	i.m. / s.c.	Mono	Mit spezieller Indikation
11. Mumps	Virus	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m. / s.c.	Mono	Allgemein
12. Pertussis	Bakterium	Inaktiviert / Ganzkeim oder azellulär mit Adjuvans	i.m.	Mono	Allgemein
13. Pneumokokken	Bakterium	Kapsel-Polysaccharid, polyvalent	i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
14. Poliomyelitis	Virus	Attenuiert oder inaktiviert, trivalent	oral / i.m.	Mono	Allgemein (OPV-Vakzine)
15. Röteln	Virus	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m. / s.c.	Mono	Allgemein
16. Tetanus	Bakterium	Toxoid mit Adjuvans	i.m.	Mono	Allgemein
17. Tollwut	Virus	Inaktivierte Viren	i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
18. Tuberkulose	Bakterium	Attenuiert / vermehrungsfähig	streng intrakutan	Mono	Mit spezieller Indikation

Impfstoff	Erreger der Infektion	Antigen	Art der Anwendung	Mono / Kombi	Empfehlung der STIKO*
19. Typhus	Bakterium	Attenuiert / vermehrungsfähig oder gereinigtes Kapselpolysaccharid	oral / i.m.	Mono	Mit spezieller Indikation
20. Varizellen	Virus	Attenuiert / vermehrungsfähig	s.c.	Mono	Mit spezieller Indikation
21. Masern-Mumps	Viren	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m. / s.c.	Kombi	Allgemein
22. Masern-Mumps-Röteln	Viren	Attenuiert / vermehrungsfähig	i.m. / s.c.	Kombi	Allgemein
23. Diphtherie-Tetanus (DT, dT)	Bakterien	Toxoide mit Adjuvans	i.m.	Kombi	Allgemein
24. Diphtherie-Tetanus-Pertussis	Bakterien	Toxoide + Inaktiviert / Ganzkeim oder azellulär mit Adjuvans	i.m.	Kombi	Allgemein
25. Diphtherie-Tetanus-Hib	Bakterien	Toxoide mit Adjuvans + Polysaccharid-Konjugat	i.m.	Kombi	Allgemein
26. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Hib	Bakterien	Toxoide + Inaktiviert / Ganzkeim oder azellulär mit Adjuvans + Polysaccharid-Konjugat	i.m.	Kombi	Allgemein

Für die oben aufgeführten Impfstoffe und Impfstoffkombinationen wird die Auswertung der Spontanerfassungsdaten des Paul-Ehrlich-Institutes der Jahre 1987 bis 1995 vorgenommen. Es handelt sich ausschließlich um Impfungen, die von der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) im Impfkalendar für Säuglinge, Kinder und Jugendliche empfohlen oder in der Liste der Auffrisch- und Nachholimpfungen bzw. der Indikationsimpfungen aufgeführt sind (37).

5.4 Beispiele für Impfwischenfälle

5.4.1 Poliomyelitisimpfung

Die Geschichte der Entwicklung eines Polioimpfstoffes war mit einigen Zwischenfällen verknüpft. Nach Abschluß erfolgreicher Feldversuche wurde 1955 der von Salk entwickelte inaktivierte Impfstoff zur Produktion großer Mengen an verschiedene pharmazeutische Unternehmen abgegeben. Die Umstellung auf großtechnische Herstellungsverfahren bereitete jedoch einige Schwierigkeiten. So waren die Kenntnisse über die anzuwendenden Virusinaktivierungsverfahren und deren Kinetik für eine gleichmäßig wirksame Inaktivierung unzureichend. Als Folge daraus ergab sich, daß von 8 hergestellten Chargen der Firma Cutter 2 Chargen unzureichend durch Formalin inaktiviert waren. Diese Chargen wurden in Kalifornien und Idaho zur Impfung von ca. 120.000 Personen benutzt. In der Folge traten insgesamt 260 Poliomyelitiden auf (94 Fälle bei Impfungen, 126 bei Kontaktpersonen in der Familie und 40 bei Kontaktpersonen in der Umgebung), wobei 11 Fälle einen letalen Verlauf nahmen. Der Cutter-Zwischenfall führte zum Rücktritt des damaligen amerikanischen Gesundheitsministers und die Firma Cutter wurde nach Schadenersatzprozessen von 54 Geschädigten zur Zahlung von insgesamt 3 Millionen Dollar verurteilt (38).

Ein neues Problem der Sicherheit der Poliomyelitisimpfstoffe tauchte 1961 auf, als entdeckt wurde, daß die für die Vermehrung der Impfviren verwendeten Rhesusaffennierenkulturen als Verunreinigung ein als Simian Virus 40 (SV40) bezeichnetes Virus enthielten. Experimente an Hamstern hatten gezeigt, daß dieses Virus onkogenes Potential besitzt. Kontaminiert waren sowohl die ersten Lebendimpfstoffe als auch die inaktivierten Vakzinen. Zwischen 1954 und 1960 hatten Millionen von Kindern und Erwachsenen zusammen mit dem Impfstoff hohe Dosen dieses Virus erhalten. In retrospektiven Studien konnte allerdings kein signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Neoplasien beim Menschen nachgewiesen werden, SV 40 wurde aus den Saatmaterialien entfernt (39).

Ein weiterer dramatischer Zwischenfall fand Ende der 60er Jahre bei einem Versuch der Verbesserung des Sabin-Impfstoffes statt. Trotz der positiven Erfahrungen mit der Vakzine hatte man bereits das Problem der Impfpoliomyelitiden erkannt, die meist durch Typ 3 des trivalenten Impfstoffes verursacht waren. Daher suchte man nach einer stärker attenuierten Typ-3 Vari-

ante. Studien mit einem neuen Stamm (USOL-D Bac) aus Prag erschienen bezüglich der verminderten Neurovirulenz vielversprechend und so entschied die WHO 1968, diesen Stamm parallel mit dem Stamm Sabin in mehreren Ländern zu erproben. In Rumänien und der UdSSR traten in der Folge zahlreiche Fälle schwerer Kontaktpoliomyelitiden auf und man erkannte, daß der Stamm USOL-D Bac zwar stärker attenuiert, dafür aber genetisch wesentlich instabiler als der Sabin-Stamm war.

5.4.2 Mumpsimpfung

Auch in Verbindung mit der Mumpsimpfung kann ein Beispiel für Impfwiszenfälle angeführt werden, das auch eindrucksvoll den Wert einer aufmerksamen Arzneimittelüberwachung nach Impfungen dokumentiert. Auf Grund von Einzelfallmeldungen aseptischer Meningitiden bei Kindern im Anschluß an die Mumps-(MMR)-Impfung initiierte das British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) eine prospektive klinische Studie über 2 Jahre, um diese Zusammenhänge zu untersuchen. Alle postvakzinal auftretenden Fälle von Meningitiden wurden begutachtet und in die Klassen "gesicherter Zusammenhang" (plausibles Zeitintervall zwischen 11 und 30 Tagen p.v., Virusnachweis im Liquor und PCR-Identifikation des Virus), "möglicher Zusammenhang" (plausibles Zeitintervall zwischen 11 und 30 Tagen p.v., kein Virusnachweis im Liquor) und "unwahrscheinlicher Zusammenhang" bei Fehlen der Plausibilität des Zeitintervalls eingeteilt. Insgesamt kamen 74 Fälle zur Auswertung, wobei in 17 Fällen das Mumps-Impfvirus Stamm Urabe Am-9 isoliert wurde und der Zusammenhang als sicher gelten konnte. In 34 weiteren Kasuistiken wurde die Kausalität als möglich eingestuft. Hauptsächlich betroffen war die Altersgruppe der Kleinkinder von 12 bis 24 Lebensmonaten. Der Stamm Urabe Am-9 war in Großbritannien im Jahre 1988 eingeführt worden und die Zahl der verimpften Dosen belief sich auf ca. 4,9 Millionen. Hieraus ergab sich ein Risiko von ca. 1 : 10.000 für die aseptische Meningitis nach Impfung mit dem Urabe Am-9 Stamm. Im Vergleich hierzu zeigte sich der Impfstamm Jeryl Lynn mit einem geschätzten Risiko von 1 : 1.000.000 deutlich überlegen. Nach Veröffentlichung der Studienergebnisse wurde die Anwendung von Urabe Am-9 Mumpsvakzine in Großbritannien untersagt und die Hersteller stellten weltweit die Produktion ausschließlich auf den Stamm Jeryl Lynn um. So ist auch in Deutschland seit

September 1992 kein Urabe Am-9 Impfstoff mehr angewendet worden (40, 41, 42).

6. Methodik zur Auswertung der UAW-Verdachtsfallmeldungen nach Impfstoffanwendung des Paul-Ehrlich-Institutes der Jahre 1987 bis 1995.

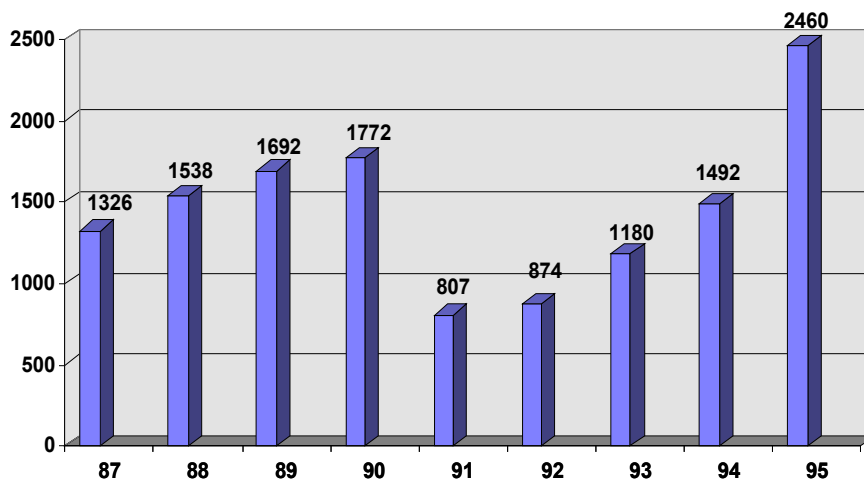
Die Einzelfallmeldungen, die dem Paul-Ehrlich-Institut zugehen, werden nach ihrer Auswertung und Bestätigung seit 1995 in einer Datenbank (UAW-BASE) gespeichert, die mit Hilfe von MS EXCEL realisiert wurde. Meldungen der Jahre 1987 bis 1994 wurden nicht in einer Datenbank erfaßt, es wurden Listen unter Zuhilfenahme verschiedener Textverarbeitungssysteme erstellt. Dieser Datenpool soll mit Hilfe hierzu im Rahmen dieser Arbeit entwickelter Computerprogramme "datenbankkompatibel" und somit für eine mögliche Weiterbearbeitung nutzbar gemacht werden. Ziel ist die Eingabe aller UAW-Verdachtsfälle nach Impfstoffanwendung seit 1987 in das derzeit in der Realisierungsphase befindliche UAW-Datenbanksystem des Paul-Ehrlich-Instituts nach dessen Inbetriebnahme. Hierfür ist es erforderlich, alle genannten UAW-Symptome und Diagnosen mit Hilfe einer medizinischen Terminologie zu codieren. Zu diesem Zweck wurde die WHO - Adverse - Reaction Terminology 96:1 (WHO-ART) eingesetzt, da hiervon eine englische und eine deutsche Version vorliegen und die UAW-Verdachtsfallmeldungen des Paul-Ehrlich-Instituts in diesen Sprachen vorliegen. Die in das Datenbanksystem DARWIN und in die EMEA-UAW-Datenbank EUDRAWATCH integrierte Terminologie MEDDRA liegt bislang lediglich in einer englischen Version vor und war daher zur Codierung der aus Deutschland stammenden und in deutscher Sprache gemeldeten Verdachtsfälle nicht geeignet.

Jedes mitgeteilte UAW-Symptom wurde einem Begriff (preferred term) der WHO-ART zugeordnet. Durch den hierarchischen Aufbau der WHO-ART, der jeden preferred term einer übergeordneten Organklasse (system organ class, SOC) zuteilt, war es möglich, die Verteilung der gemeldeten Einzelsymptome im Sinne eines detaillierten UAW-Profiles vorzunehmen.

6.1 Meldungen von UAW-Verdachtsfällen an das Paul-Ehrlich-Institut.

Die Sammlung von UAW-Verdachtsfällen nach Impfungen und deren Bewertung und Archivierung ist eine der Aufgaben des Referates Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts. Hier werden alle UAW-Verdachtsfallmeldungen zentral erfasst, wobei durch die Vorgaben des Arzneimittelgesetzes die als schwerwiegenden eingestuften Meldungen vom Zulassungsinhaber zahlenmäßig überwiegen. Die im Rahmen der "Periodic Safety Update Reports" zu den einzelnen Impfstoffen mitgeteilten nicht-schwerwiegenden Reaktionen (im CIOMS-Listenformat) werden nach Überprüfung archiviert, jedoch nicht als Einzelfallberichte in die UAW-Datenbank eingegeben. Die Fallsammlung des Paul-Ehrlich-Instituts repräsentiert sicherlich die umfangreichste Zusammenstellung schwerwiegender UAW-Verdachtsfälle nach Impfstoffanwendung in Deutschland.

Im Zeitraum von 1987 bis 1995 sind dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 13.141 UAW-Verdachtsfallmeldungen zugegangen.

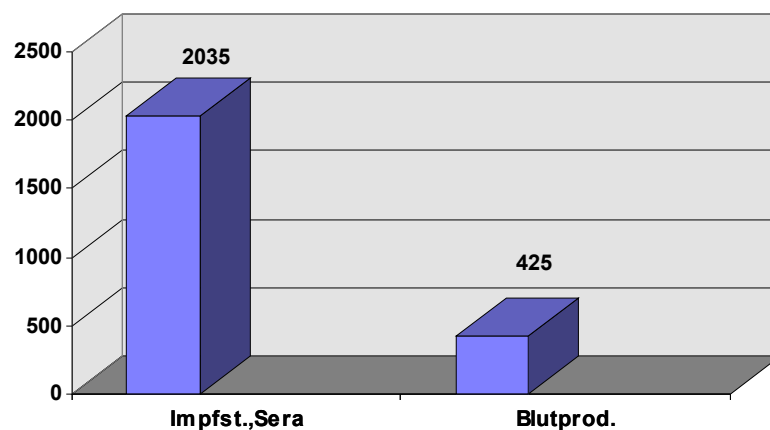


UAW-Verdachtsfallberichte 1987 bis 1995 / Paul-Ehrlich-Institut

Durch die Novellierung des § 29 des Arzneimittelgesetzes (AMG) im Jahre 1990 waren die pharmazeutischen Unternehmer nur noch zur Meldung von schwerwiegenden, im Krankheitsverlauf unerwarteten und in den Angaben zum Arzneimittel nicht enthaltenen unerwünschten Reaktionen verpflichtet (43). Damit unterlagen bekannte UAW nicht mehr der Meldepflicht und die Anzahl der

Verdachtsfallberichte von den pharmazeutischen Unternehmen ging um über 50% zurück.

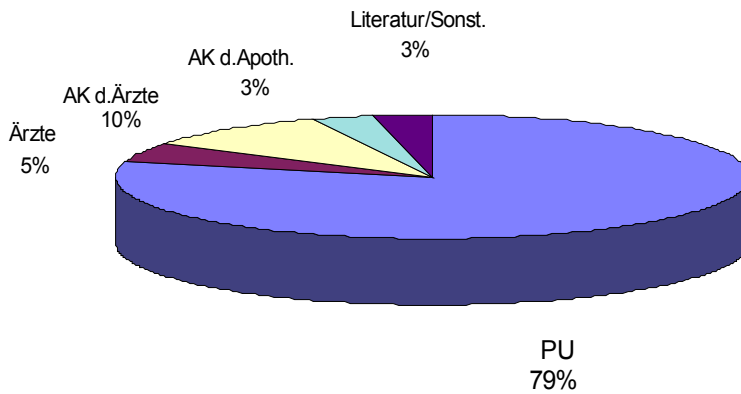
Im 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG) mit Wirkung vom 17.8.1994 wurde der § 29 insofern geändert, daß der pharmazeutische Unternehmer zur Meldung aller schwerwiegenden UAW-Verdachtsfälle innerhalb von 15 Tagen an die zuständige Bundesoberbehörde verpflichtet ist. Die Zahl der Berichte stieg durch diese Änderung wieder deutlich an. Auch durch die Übertragung der Zuständigkeit für Blutprodukte vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf das Paul-Ehrlich-Institut am 1.7.1994 stieg die Gesamtzahl der Verdachtsfallberichte. So entfielen von 2460 Meldungen auf Blutprodukte im Jahre 1995 425 UAW-Verdachtsfallberichte.



Verteilung der UAW-Verdachtsfallberichte auf Arzneimittelgruppen 1995 / Paul-Ehrlich-Institut

Als "schwerwiegend" wurden 2042 Verdachtsfälle eingestuft, 418 Falldokumentationen entsprachen nicht den Kriterien eines schwerwiegenden UAW-Falles und erhielten die Klassifikation "nicht schwerwiegend".

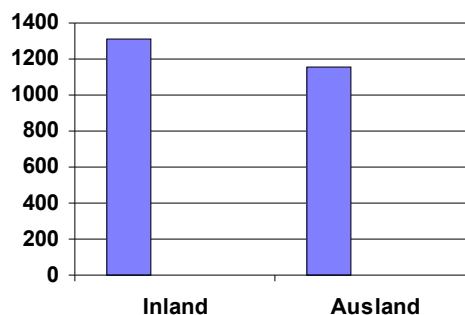
Die Verteilung der im Jahre 1995 beim Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen UAW-Verdachtsfallmeldungen auf verschiedene Meldequellen verdeutlicht folgende Übersicht :

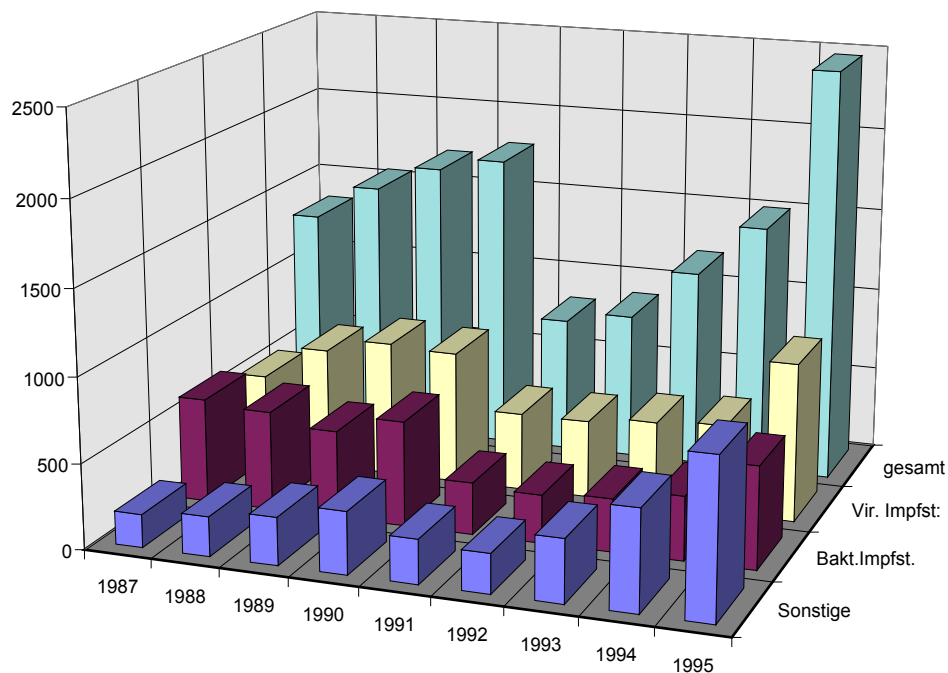


Meldequellen für UAW- Verdachtsfallberichte 1995 / Paul-Ehrlich-Institut

Meldequellen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) : 1995 kamen 79% der UAW-Verdachtsfallmeldungen über pharmazeutische Unternehmer (PU). 5% der Meldungen stammten direkt von Ärzten aus Klinik oder Praxis. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) lieferte 10% der UAW-Verdachtsfallberichte und die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AKdA) 3%. Ebenfalls 3% der Berichte stammten 1995 aus der internationalen Fachliteratur und aus anderen Quellen (Rechtsanwälte, Meldungen direkt vom Patienten, sofern ärztliche Unterlagen beigefügt sind).

Aus Deutschland stammten 1306 Berichte, 1154 kamen 1995 aus dem Ausland.





Häufigkeitsverteilung der UAW-Verdachtsfallberichte nach Präparatengruppe / Paul-Ehrlich-Institut

Die in den Jahren 1994 / 1995 gemeldeten UAW-Verdachtsfälle nach Anwendung von Blutprodukten sind in der Gruppe "Sonstige" erfasst.

6.1.1 Validierung der Einzelfallberichte

Die Mehrzahl der beim Paul-Ehrlich-Institut registrierten UAW-Verdachtsfallberichte genügen zwar den Minimalkriterien für Einzelfallberichte, für eine fundierte Bewertung des kausalen Zusammenhanges ist die Datenlage jedoch meist unzureichend. Es fehlen sehr häufig Angaben zu vorbestehenden Erkrankungen, zu gleichzeitig oder in zeitlichem Zusammenhang applizierten weiteren Medikamenten, zur Impfanamnese und zu familienanamnestischen Besonderheiten. Auch sind sehr häufig Untersuchungen (Serologie, bildgebende Verfahren), die zur Differentialdiagnose unerlässlich sind, nicht durchgeführt worden oder unzureichend dokumentiert. Auch die für Impfstoffe sehr wichtige Chargennummer wird leider in der Mehrzahl der Meldungen nicht mitgeteilt. So liegt eine der Hauptaufgaben des Referates für Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Institutes in der Beschaffung von zusätzlichen In-

formationen, die zur Bewertung der UAW-Verdachtsfälle erforderlich sind. Dies geschieht meist schriftlich, wobei hierfür die Weitergabe der Anschrift des meldenden Arztes über die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach dessen Einverständnis erfolgen kann. In eiligen Fällen wird telefonisch Kontakt zum Meldenden aufgenommen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde im Referat für Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts ein Validierungs-Meldebogen entwickelt, der den besonderen Erfordernissen für UAW nach Anwendung von Impfstoffen Rechnung trägt. Hierbei wird auch ausdrücklich erwähnt, daß differentialdiagnostische Untersuchungen (Serologie !) auch bei negativem Ergebnis als solche mitgeteilt werden sollten. Auch werden neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte des Impflings und in der Familienanamnese erfragt, um UAW wie Krampfanfälle oder demyelinisierende Erkrankungen mit größerer Sicherheit bewerten zu können. Dieser Entwurf eines "zweiten" Meldebogens kann als Anregung zur Erstellung eines speziell für UAW nach Impfungen konzipierten primären Berichtsbogens angesehen werden, wie sie in den USA oder Kanada bereits heute mit Erfolg eingesetzt werden.

Der entworfene Berichtsbogen ist umseitig abgebildet.

Bericht über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Impfstoffanwendung

1. Patient

m w

Initialen Geburtsdatum Alter Geschlecht Größe Gewicht

2. Impfung

Tag Mon. Jahr Uhrzeit

Datum der Impfung

Impfender Arzt :

	1	2	3	4	5
Impfstoff					
Hersteller					
Chargenr.					
Applikation					
Seite					

Wurde/n die/ der o.g. Impfstoff/e i.d. Vorgeschichte bereits angewendet: ja wann:

nein

Wurden die Vorimpfungen vertragen ja nein UAW:

Wurde/n die/ der o.g. Impfstoff/e nach Abklingen der UAW nochmals angewendet ja nein UAW:

3. Unerwünschte Reaktion (UAW)

UAW Beginn :

Tag Mon. Jahr Uhrzeit

Diagnose* :

UAW Dauer :

Tag Mon. Jahr Uhrzeit

Laborparameter* :

Differentialdiagnostik*:

Therapeutische Maßnahmen* :

Serologische Untersuchungen*

4. War eine Hospitalisierung erforderlich ja nein

Liegt ein Bericht des behandelnden Krankenhauses vor ja nein

5. Ausgang der UAW :

6. Sind beim Impfling oder in dessen Familie die im Folgenden genannten Erkrankungen bekannt ?

Erkrankung	beim Impfling	in der Familie	Erkrankung	beim Impfling	in der Familie
Krampfanfälle			Immundefekte		
Neurologische Erkrankungen			Autoimmunerkrankungen		
Allergien			Nierenleiden		

Sonstige Vor- oder Begleiterkrankungen* :

Unterschrift :

Datum :

* für eine ausführliche Beschreibung bitten wir Sie, ein separates Blatt zu benutzen oder Kopien beizufügen.

Die Beschreibung der differentialdiagnostischen (serologischen) Untersuchungen ist für die Bewertung des kausalen Zusammenhanges zwischen Impfung und beobachteter UAW von größter Wichtigkeit !

6.2 Identifizierung des Dateityps

Die im Paul-Ehrlich-Institut bereits vorhandenen UAW-Verdachtsfalllisten der Jahre 1987 bis 1994 (ab 1995 erfolgte die Falleingabe in UAW-BASE) sollten zur Weiterverarbeitung der Daten genutzt werden, um eine komplette Neueingabe aller Fälle zu vermeiden. Die für die Erstellung der UAW-Profile benötigten Angaben waren zudem alle in den Listen enthalten, die allerdings in den betreffenden Jahren mit unterschiedlichsten Textverarbeitungsprogrammen erstellt worden waren.

Deshalb erfolgte zunächst die Identifizierung des Programms, mit dem die Dateien (Jahreslisten der UAW-Verdachtsfallberichte) erstellt worden waren. Hierzu wurden die Dateien mit Hilfe des Editors ED447 (der alle Zeichen einer Datei anzeigt) überprüft. Da alle Dateien den für Textprogramme typischen Vorspann (Format-Angaben) aufwiesen und als Trennzeichen zwischen den Worten des Textes Umlaute verwendet wurden, handelte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein US-amerikanisches Textverarbeitungsprogramm älterer Art, also WORD, WordStar oder WordPerfect. Versuchsweise wurde eine Datei in WordPerfect WORKS 1.0 eingelesen. Die Dateianzeige erbrachte bereits volle Lesbarkeit des Textes, beim Laden wurden die Zeilen jedoch mehrfach umgebrochen; die Datei war insgesamt schlecht lesbar. Dies ließ vermuten, daß die Dateien mit einer älteren Version von WordPerfect erstellt worden waren (WordPerfect WORKS 1.0 ist im Textmodul kompatibel zu WordPerfect 5.1). Da das erste Ziel die Übernahme der Dateien in eine WINDOWS -Textverarbeitung war, mußte eine solche mit Importmöglichkeiten für WordPerfect gesucht werden. Von den verfügbaren Textverarbeitungsprogrammen wies lediglich ein alte AMI Version (1.2) die Fähigkeit auf, WordPerfect 4.2 und 5.1 -Dateien zu importieren und nach WinWord (1.0) zu exportieren.

6.3 Die Erstellung der WinWord-Dateien

Alle Dateien wurden in AMI 1.2 als WordPerfect 4.2-Files importiert, manuell nachbearbeitet und als WinWord -Dateien exportiert. Da WinWord 2.0 Dateien, die unter der Version 1.0 erstellt wurden, lesen kann und beim Speichern nachfragt, ob das 2.0 -Format verwendet werden soll, war die Erstellung des Endformates kein Problem. Zur Weiterbearbeitung der Dateien in Word 6.0

oder 7.0 (entspricht WinWord 95) wurde in gleicher Weise verfahren, da WinWord 6.0 der unmittelbare Nachfolger von 2.0 ist und 7.0 als 32-Bit-Version von 6.0 betrachtet werden kann. Das Hauptproblem bei diesem Arbeitsgang war die manuelle Nachbearbeitung der Dateien. Sie erwies sich zudem als zeitaufwendig und barg neue Fehlerquellen, da Textteile z.B. durch Trennungen verändert werden mußten.

6.4 Der Weg zur ACCESS-Datei

Um die bei der Umwandlung zu Textdateien festgestellten Fehlerquellen soweit wie irgend möglich zu vermeiden, wurden als Grundlage für die zu erstellenden Datenbankdateien die Originaldateien und nicht die bereits erstellten WinWord oder AMI-Dateien verwendet. AMI wurde jedoch benutzt, um aus den WordPerfect 4.2-Dateien ASCII-Dateien zu erzeugen (LISTE87..94.TXT). Hierzu wurden die LISTEN 87..94 in AMI 1.2 eingelesen und unmittelbar als ASCII-files exportiert. Die so erhaltenen TXT-Dateien wurden mit einem speziell für diesen Zweck erarbeiteten Tool zu Textdateien konvertiert, die von Datenbanken gelesen werden können (Comma separated values - CSV-Dateien). Diese wurden mit einem weiteren Tool bearbeitet, um Dateien nach ANSI-Norm (LISTE87..92.ANS) zu erhalten, die dann in ACCESS 2.0 als "Textdateien mit Trennzeichen" eingelesen werden konnten.

Das o.g. Tool (PEI-CSV.EXE) ist ein in Turbo-Pascal 7.0 erstelltes Programm, das im wesentlichen folgende Aufgaben erledigt:

- Zeilenweises Lesen der Quelldatei (LISTE87..92.TXT)
- Erkennen der mit PEI-Nr. versehenen Zeilen als Beginn eines Datensatzes
- Zuordnung der Inhalte der ersten Zeile und aller folgenden zu den Datensatzfeldern in Abhängigkeit von der Anzahl der ASCII-Zeichen Nr.9 (Tab)
- Korrektur von Schreibfehlern in den Quelldateien
- Erstellung der CSV-Dateien mit folgenden Wahlmöglichkeiten:
 - + Feldtrennzeichen = Komma oder Semikolon (ACCESS verlangt Semikolon),
 - + Textbegrenzungszeichen = ohne Anführungsstriche oder Hochkomma,
 - + Aufsplitten des letzten Datensatzfeldes (Symptome) in bis zu 8 Felder mit je 74 Zeichen als Option.

- Erstellung von Fehlerdateien (LISTE87..92.ERR) für die Nachbearbeitung der Quelldateien und zur Prüfung der Quelldateien auf Doppeleinträge (dabei wird geprüft, ob ein Satz zwei PEI-Nummern enthält, das Wort "Doppel" oder die Abkürzung "Dop." auftaucht und ob das Wort "Wie" enthalten ist).

Die Verwendung des Tools bestand jeweils aus einem Probelauf, Auswertung der ERR-Datei, Korrektur der Quelldatei und Endlauf. Die nach dem Endlauf erstellte ERR-Datei enthielt nur noch Hinweise auf Doppeleinträge. Dabei war jedoch zu beachten, daß z.B. Hersteller-Nummern in ihrer Struktur den PEI-Nr. gleichen können. Jeder einzelne Hinweis auf Doppeleinträge war deshalb auf Gültigkeit zu prüfen. Das zweite verwendete Tool trägt den Namen ASAN4.EXE. Es handelte sich ebenfalls um ein in Turbo-Pascal 7.0 erstelltes Programm, das jedoch lediglich Umlaute und Sonderzeichen von ASCII-Norm nach ANSI-Norm umsetzte, soweit Entsprechungen vorhanden sind (Grafikzeichen sind nicht umsetzbar). Ähnliche Funktionen weisen viele professionelle Text- und Datenbankprogramme auf. Die Verwendung des Tools bot sich dennoch an, weil es die Kontrolle der in ACCESS zu importierenden Dateien auf DOS-Ebene ermöglichte. Beim Einlesen der ANS-Dateien wurden teilweise von ACCESS Fehlerdateien erstellt. Die Ursache hierfür waren überwiegend in Anführungsstriche gesetzte Textteile der Dateien innerhalb der Textbegrenzungszeichen. Beispiel: "9999-86";"01.04."; "AMK4711"; "Tetanus-Impf."; "Kind "knatschig"". Ein solcher Datensatz mußte manuell wie folgt geändert werden : "9999-86";"01.04."; "AMK4711"; "Tetanus -Impf."; "Kind 'knatschig'". Da ACCESS Felder mit Längen über 255 Zeichen nicht akzeptiert, wurden die wenigen betroffenen Datensätze zweigeteilt. Der zweite Satz hat dieselben Grunddaten (PEI-Nr., Datum, Hersteller-Nr. und Arzneimittel), der PEI-Nr. ist jedoch ein "f" angehängt (=Folgezeile), der Text des Feldes "Symptome" des ersten Satzes wird in dem folgenden Satz unmittelbar fortgesetzt. Datensätze mit Inhalten im Feld "Symptome" unter 255 Zeichen wurden nicht geändert. Ihre vollständige Anzeige innerhalb der Tabelle gelang jedoch z.T. nur in der engsten Schriftart (Fujiyama). Den Tabellen (ausgenommen LISTE87) wurden folgende Feldlängen vorgegeben:

- PEI-Nr.: 10 Zeichen,- Datum: 20 Zeichen,- Hersteller-Nr.: 50 Zeichen,- Arzneimittel: 70 Zeichen,- Symptome: 255 Zeichen.

6.5 Verknüpfung der gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den Begriffen der WHO-Adverse reaction Terminology (WHO- ART)

Hierzu mußte ein ca. 600 Zeilen umfassendes Computerprogramm mittels TURBO-PASCAL erstellt werden, welches die PEI-UAW-Listen datenbankkompatibel darstellte und mit den Termini der WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) verglich. Wurde eine Übereinstimmung zwischen der geschilderten UAW-Symptomatik bzw. der genannten Diagnose und einem WHO-ART "preferred term" erkannt, so erfolgte die Übernahme der Kodierung des WHO-ART-Begriffes zum UAW-Verdachtsfall.

Diese kodierten Listen wurden manuell nochmals überarbeitet, da aufgrund unterschiedlichster Schreibweisen und auftretender Schreibfehler die Erkennungsquote des Programmes bei ca. 70 % lag. Einem "preferred term" konnten innerhalb des WHO-ART durchaus mehrere System Organ Classes (SOC) zugeteilt sein, die dann alle in die Auswertung übernommen wurden.

6.6 Erstellung der PEI-Profile

Die so erstellten Listen wurden nach Arzneimittelnamen sortiert und redundante SOC-Nennungen innerhalb der einzelnen Verdachtsfälle mit Hilfe eines TOOLS entfernt. Die Zusammenstellung der endgültigen PEI-UAW-Profillisten erfolgte manuell, da auch hier unterschiedlichste Schreibweisen für die einzelnen Präparate zur Verwendung kamen und auch die Impfstoffkombinationen zu berücksichtigen waren. Die so erstellten Listen wurden nun nochmals mit einem TOOL bearbeitet, das die Auszählung vornahm und eine von MS-EXCEL lesbare Datei erzeugte, die dann graphisch dargestellt wurde.

Diese Graphiken zeigen also die relative Häufigkeit beteiligter Organklassen im Verhältnis zur Gesamtzahl der dem Paul-Ehrlich-Institut in der Zeitspanne von 1987 bis 1995 zu einem Impfstoff / einer Impfstoffgruppe gemeldeten UAW-Verdachtsfälle. Hieraus können keine Rückschlüsse auf die reale Inzidenz von unerwünschten Reaktionen nach Impfstoffanwendung gezogen werden, da die zugrunde liegenden Verdachtsfallmeldungen reine Spontanerfassungsdaten sind. Auch ist zu bedenken, daß durch die Vorgaben des Arzneimittelgesetzes die in diesen UAW-Profilen dargestellten Reaktionen hauptsächlich den als

schwerwiegend eingestuften Verdachtsfallmeldungen vom Hersteller an das Paul-Ehrlich-Institut entstammen. So erklären sich eventuelle Diskrepanzen der PEI-UAW-Profile zu "Nebenwirkungsprofilen", die für einzelne Impfstoffe im Rahmen von klinischen Studien oder Anwendungsbeobachtungen erstellt wurden. In diese Nebenwirkungsprofile gehen alle auftretenden UAW ein, auch die Lokalreaktionen und milden systemischen Impfreaktionen, die naturgemäß den überwiegenden Anteil der UAW stellen und in den zugehörigen System Organ Classes (SOC) dementsprechend häufig repräsentiert sind. Ein direkter Vergleich der PEI-UAW-Profile mit solchen Nebenwirkungsprofilen aus Studien erscheint daher nicht sinnvoll. Die PEI-UAW-Profile sollen Trends für Häufigkeiten bestimmter UAW -Gruppen (z.B. neurologische UAW) aufdecken und auch direkte Vergleiche zwischen Impfstoffen verschiedener Hersteller zur gleichen Indikation ermöglichen.

Alle in dieser Zeit gemeldeten Fälle, die den Minimal Kriterien für Einzelfallberichte entsprachen, wurden, unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges, in die PEI-Profile integriert. Alle im Rahmen des einzelnen Verdachtsfallberichtes genannten Symptome / Diagnosen wurden beachtet, wobei mehrfach einem Fall zugeordnete gleiche SOC als redundante Informationen wieder vor Erstellung der Graphiken entfernt wurden.

7. Beschreibung der einzelnen Impfungen unter Berücksichtigung der zu verhütenden Infektionskrankheit, der verwendeten Impfstoffe und der in Verbindung mit der Impfung beschriebenen unerwünschten Reaktionen mit Anmerkungen zum PEI-UAW-Profil.

7.1 Cholera

Erreger der klassischen Cholera asiatica ist *Vibrio cholerae*, ein kommaförmig gekrümmtes, bewegliches, stäbchenförmiges Bakterium mit endständiger Geißel, das im Jahre 1883 von Robert Koch entdeckt wurde. Eng verwandt mit *Vibrio cholerae* ist das 1905 erstmals beschriebene *Vibrio El Tor*, einer Biovarietät von *V.cholerae*. Beide Biotypen gelten offiziell als Erreger der Cholera und lassen sich in zwei Serotypen, Ogawa und Inaba, aufteilen. Als Erregerreservoir gilt hauptsächlich der Mensch durch die seit 1961 anhaltende 7. Pandemie (*V.El Tor / Inaba*). Endemisch ist die Cholera in Asien, speziell in Indien, Indonesien und Bangladesh. Die Infektion erfolgt ausschließlich peroral über verunreinigtes Trinkwasser oder kontaminierte Nahrungsmittel (Muscheln, Schalentiere). Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 2 bis 5 Tage, manchmal aber auch nur wenige Stunden.

Klinisch imponiert eine akute, toxische Lokalinfection des oberen Dünndarmes durch das von den Vibrionen produzierte Cholera toxin (Choleragen). Meist beginnt die Erkrankung mit einer akut einsetzenden Diarrhoe, begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Den Krankheitsverlauf bestimmend ist die extreme Exsikkose, Flüssigkeitsverluste von bis zu 20 l/d sind keine Seltenheit. Hieraus ergeben bei unzureichender Substitution die weiteren Symptome der Cholera : Tachykardie, Hypotonie, schlaffer Hautturgor, Heiserkeit, Muskelkrämpfe, Oligurie, Kollaps.

Therapeutisch steht die Rehydratation im Vordergrund der Maßnahmen, begleitet von einer Antibiose mit Tetracyclin, Cotrimoxazol oder Ampicillin. Durch konsequente Flüssigkeitssubstitution kann die Letalität der Cholera auf unter 1 % gesenkt werden.

Eine Cholerainfektion hinterläßt eine zeitlich begrenzte Immunität, wobei sekretorische Ig A-Antikörper antibakteriell gegen LPS-Antigen und antitoxisch gegen die Untereinheit B des Choleragens im Vordergrund zu stehen scheinen. Jeder

Krankheitsverdachtsfall, jede akute Erkrankung und jeder Todesfall ist nach dem Bundesseuchengesetz (BSeuchG) unverzüglich, spätestens innerhalb 24h nach erlangter Kenntnis, zu melden.

Der in Deutschland zugelassene Impfstoff (Cholera-Impfstoff Behring®) enthält durch Hitze und Formaldehyd inaktivierte Choleravibrionen (Ganzkeim-Totimpfstoff). Die Impfung wird durch zwei subkutane Injektionen im Abstand von 1 bis 4 Wochen durchgeführt und soll auf humoralem Wege eine antibakterielle Immunität bewirken. Die Schutzwirkung der inaktivierten Vakzine ist bis heute unbefriedigend geblieben und liegt bei 40% bis 80% für 2 bis 3 Monate (44). Durch die Cholera-Impfung kann die Einschleppung der Infektion in ein anderes Land nicht verhindert werden. Deshalb änderte die Weltgesundheitsversammlung 1973 die "International Health Regulations" dahingehend, daß von keinem Reisenden mehr eine Cholera-Impfbescheinigung verlangt werden sollte, und es wird momentan weltweit in keinem Land oder Territorium ein Impfnachweis gegen Cholera bei der Einreise gefordert (45).

Da auch heute noch viele Menschen in Choleraendemiegebieten, gerade durch die dortigen begrenzten therapeutischen Möglichkeiten, von der Cholera vital bedroht sind, ist die Entwicklung eines effizienteren Impfstoffes Gegenstand aktueller Forschung und erscheint dringend erforderlich. Um die Immunogenität des Impfstoffes zu erhöhen, scheint die orale Applikation eines attenuierten Lebendimpfstoffes derzeit am erfolgversprechendsten (46).

Zwei orale Choleraimpfstoffe, die einen mehrmonatigen hohen Schutz gegen eine durch *Vibrio Cholerae* 01 verursachte Erkrankung bieten, stehen seit kurzem in einigen Ländern zur Verfügung. Die WHO hat diesbezüglich noch keine Empfehlung ausgesprochen, in Deutschland sind die Vakzinen bislang nicht zugelassen (47).

Zur normalen Impfreaktion der Cholera-Impfung zählen Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis. Systemische Reaktionen im Sinne einer grippeartigen Symptomatik treten bei ca. 15% der Impflinge nach 12 bis 48 Stunden p.v. auf und klingen nach wenigen Tagen spontan ab. Selten treten 6 bis 48 Stunden p.v. schwere Kreislaufreaktionen auf. Exazerbationen vorbestehender chronischer Erkrankungen und Entzündungen sind als Einzelfälle in der Literatur beschrieben.

Systemische allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind in sehr seltenen Fällen beschrieben. Auch wurde als Einzelfall ein

Guillain-Barré-Syndrom bei einer 45-jährigen Patientin im plausiblen zeitlichen Intervall zur Choleraimpfung beschrieben (125).

Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen aus dem Zeitraum von 1987 bis 1995 insgesamt 63 UAW-Verdachtsfallberichte nach alleiniger Anwendung von Choleraimpfstoff vor.

Die Darstellung der Verteilung dieser Fallberichte auf die WHO-ART System Organ Classes (SOC) erfolgt in PEI-UAW-PROFIL 1.

7.2 Diphtherie

Erreger : *Corynebakterium diphtheriae*

Im Jahre 1884 beschrieben Klebs und Löffler erstmals den Erreger der Diphtherie als ein pleomorphes, geißel-, kapsel - und sporenloses stäbchenförmiges Bakterium mit abgerundeten oder keulenartig aufgetriebenen Enden. Humanpathogen sind die toxinbildenden Biovare, die Keime sind grampositiv und weltweit verbreitet. Das Erregerreservoir ist ausschließlich der Mensch, die Übertragung erfolgt aerogen über den Respirationstrakt und in seltenen Fällen über Hautläsionen. Epidemiologisch von großer Bedeutung sind asymptomatische Keimträger, der Kontagionsindex beträgt etwa 10% bis 20%. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2 bis 4 Tage, manchmal auch nur wenige Stunden.

Beim klinischen Verlauf wird eine lokalisierte, eine progrediente und eine toxische Form unterschieden. Die lokalisierte Form (Nasen-u. Rachendiphtherie) imponiert als pseudomembranöse Infektion der Schleimhaut mit den typischen, grau-weißen, festhaftenden Belägen. Das allgemeine Befinden ist wenig beeinträchtigt. Die progrediente Form (Kehlkopfdiphtherie) führt über die Ausdehnung der Beläge auf Larynx und Trachea zu inspiratorischer Dyspnoe (Krupp-Syndrom). Die toxische Diphtherie ist charakterisiert durch ausgedehnte nekrotische Beläge in Nase und Rachen, teigiges Ödem des Halses (Cäsarenhals), Myokarditis, Leber-u. Nierenschädigung sowie toxische Nervenschäden. Die Diphtherie hinterläßt keine sichere Immunität. Erkrankungsfälle und Todesfälle sind nach dem Bundesseuchengesetz (BSeuchG) meldepflichtig.

Die gegenwärtigen Diphtherieausbrüche in den Nachfolgestaaten der ehemaligen UdSSR haben insbesondere in Rußland und der Ukraine die Ausmaße schwerer Epidemien erreicht. Allein im Jahr 1993 wurden in Rußland 15.211, in der Ukraine 2.987 und in den übrigen GUS-Staaten 744 Diphtherie-Erkrankungen gemeldet. Diese Zahlen dokumentieren eindrucksvoll die aktuelle Präsenz der von vielen Westeuropäern schon fast vergessenen Krankheit. Eine Einschleppung der Erreger nach Deutschland kann wahrscheinlich nicht verhindert werden, wie der Fall eines in Deutschland an Diphtherie verstorbenen LKW-Fahrers aus der Ukraine zeigt. Um aber schweren Erkrankungen vorzubeugen, sollte ein möglichst hoher Anteil der Bevölkerung einen Impfschutz besitzen. Die momentane Impfbeteiligung der Kleinkinder und Kinder

liegt bei 80% bis 90%, in manchen Regionen noch deutlich darunter und weniger als 10% der Erwachsenen haben Auffrischungsimpfungen erhalten (48). So ergibt sich ein sicherer Diphtherieschutz für die Altersgruppe der 18- bis 40-jährigen von lediglich 40% bis 45% (49).

Der Impfstoff ist ein Toxoidimpfstoff, der durch Zusatz von Formaldehyd zum Kulturfiltrat der Corynebakterien mit anschließender Reinigung und Inaktivierung des Toxins gewonnen wird. Zusatz von Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid steigern die Wirksamkeit deutlich. Der Diphtherieimpfstoff führt zu einer humoralen, antitoxischen Immunität und kann somit die Infektion und das Keimwachstum nicht verhindern und auch Keimträger nicht sanieren, wohl aber vor der manifesten Erkrankung schützen. Bislang wurde nach vollständig durchgeführter Immunisierung bzw. korrekter Auffrischung kein Todesfall durch Diphtherie beschrieben (50).

Diphtherietoxoid wird meist in Kombination mit Tetanustoxoid (DT bzw Td) und bei der Grundimmunisierung der Säuglinge und Kleinkinder zusätzlich in Kombination mit azellulärem Pertussisantigen (DTPa) angewendet. Zur Grundimmunisierung empfiehlt die STIKO 3 Injektionen mit mindestens 30 I.E. adsorbierten Diphtherie-Toxoids im ersten Lebensjahr im Abstand von jeweils 4 Wochen und eine Booster-Injektion 12 Monate nach der 3. Impfdosis. Zur Auffrischung der Grundimmunisierung steht ein Impfstoff mit verringerter Toxoid-Dosis (mind.2 I.E.) zur Verfügung, eine solche Dosis sollte alle 10 Jahre verabreicht werden.

Die passive Immunisierung mit antitoxischem Diphtherieserum vom Pferd oder Schwein geht auf Emil von Behring zurück und ist heute durch eine mögliche Chemoprophylaxe mit Penicillin G oder Erythromycin nur in Ausnahmefällen indiziert. Zur normalen Impfreaktion der Diphtherie-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis. Bei versehentlicher subkutaner Injektion von Adsorbat-Impfstoffen kommt es gelegentlich zur Ausbildung von lokalen Granulomen und sterilen Abszessen, die meist einer chirurgischen Intervention bedürfen. Systemische Reaktionen sind selten und beinhalten Kopf- und Gliederschmerzen, Adynamie, gastrointestinale Symptome und Hautreaktionen.

An Impfkomplicationen nach Diphtherieimpfung sind äußerst selten allergisch-toxische Vaskulitiden und Thrombozytopenien als Einzelfallberichte in der Literatur beschrieben worden. Auch neurologische Erkrankungen werden hier ge-

nannt, dabei handelt es sich um Kasuistiken von Enzephalitiden, Krampfanfällen, Paresen, Mono- und Polyneuritiden und Guillain-Barré-Syndromen (126). In den Jahren 1987 bis 1995 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut aus der internationalen Spontanerfassung nach alleiniger Applikation von Diphtherie-Impfstoff 49 UAW-Verdachtsfallberichte übermittelt. Die Darstellung der Verteilung dieser Fallberichte auf die WHO-ART System Organ Classes erfolgt in PEI-UAW-PROFIL 2.

7.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Erreger ist das FSME-Virus, ein der Gruppe der Flaviviren angehörendes neurotropes RNA-Virus, dessen natürliches Reservoir vorwiegend von kleinen Nagetieren und Wildtieren gebildet wird. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch den Biß einer infizierten Zecke der Gattung *Ixodes ricinus*, die beim Saugakt das Virus mit dem Speichel überträgt. Als Rarität ist auch die perorale Virusübertragung auf den Menschen von infizierten Haustieren (Ziegen) durch Rohmilch beschrieben worden, von epidemiologischer Bedeutung ist aber allein der Vektor Zecke. Die FSME wird in Europa in Deutschland, Kroatien, Polen, Österreich, der Slowakei, Slowenien, der Tschechischen Republik, der Schweiz, Ungarn sowie in Schweden und Südfinnland beobachtet. Endemiegebiete sind besonders feuchte Flußniederungen und unterholzreiche Laub- und Mischwälder, wo das FSME-Virus bei untersuchten Zecken mit einer Häufigkeit von 1:100 bis 1:1000 nachgewiesen werden konnte. In Deutschland sind besonders im süddeutschen Raum und in einigen Fällen in Sachsen, Thüringen und Mecklenburg-Vorpommern Erkrankungen aufgetreten (51).

Die Inkubationszeit der FSME beträgt 2 bis 28 Tage, wobei die Erkrankung in 60% bis 70% der Fälle inapparent verläuft. Kommt es zur klinischen Manifestation einer FSME, so zeigt die Symptomatik meist einen biphasischen Verlauf. In der ersten, virämischen Phase von 4 bis 6 Tagen Dauer stehen grippeähnliche Symptome wie Fieber, Myalgie, Arthragie und Asthenie im Vordergrund. Nach einer kurzen Besserung kommt es bei 6% bis 10% der Erkrankten zur Phase der Organmanifestation mit ZNS-Beteiligung, wobei sich diese meist auf die Symptomatik einer abakteriellen Meningitis beschränkt. Gefürchtet sind schwere Verläufe unter dem Bild einer Meningo-Enzephalo-Myelitis, wobei es zu Lähmungen von seiten der motorischen Vorderhornsäule des Rückenmarkes oder zu bulbären Ausfällen kommt. Bei Kindern sind solch schwere Erkrankungen eine absolute Rarität, die FSME verläuft hier meist mild. Insgesamt wird für Fälle mit ZNS-Beteiligung eine Letalität von 1% bis 2% angegeben, die Häufigkeit persistierender neurologischer Defizite beträgt 3% bis 11% (51). Eine durchgemachte FSME-Erkrankung hinterläßt eine wahrscheinlich lebenslange Immunität.

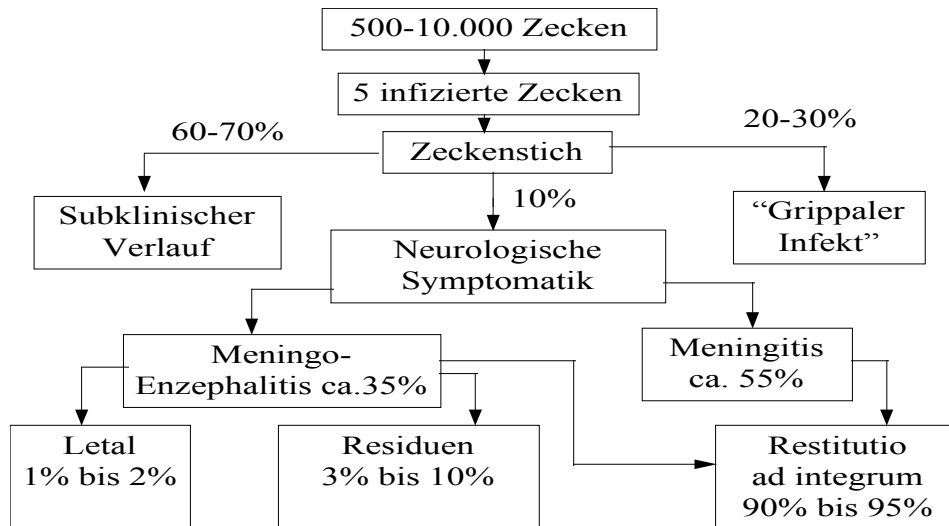


Abb. 7.3 : Risikoeinschätzung der FSME-Infektion nach Zeckenstich im Endemiegebiet

Laut Bundesseuchengesetz (BSeuchG) sind jede Erkrankung und jeder Todesfall an Enzephalitis meldepflichtig. Die FSME-Impfung wird von der STIKO als Indikationsimpfung für beruflich Gefährdete (Forst -und Waldarbeiter, Jäger) und als Reiseimpfung vor Aufenthalt in einem Endemiegebiet empfohlen. Die in Deutschland zugelassenen FSME-Impfstoffe enthalten 0,75µg bis 1,5µg formalinaktiviertes FSME-Virus, als Adjuvans zur Wirkungsverstärkung dient Aluminiumhydroxid. Zur Verfügung stehen 2 Impfstoffe, die sich hinsichtlich des Herstellungsverfahrens unterscheiden. Zum einen dienen zur Virusanzucht und Vermehrung Hühnerfibroblasten-Zellkulturen ("FSME-Vakzine" / ENCEPUR®), zum anderen werden in Maushirnen angezüchtete und in Hühnerembryonalzellen vermehrte Viren verwendet (FSME-Immun®). Die Induktion der humoralen Immunität wird durch ein Grundimmunisierungsschema von 3 Impfdosen an den Tagen 0, 28 und 300 oder ein Schnellimmunisierungsschema von 3 Impfdosen an den Tagen 0, 7 und 21 erzielt, wobei die Schutzrate mit 99% für mindestens 3 Jahre beziffert wird (52).

Die Applikation von FSME-Hyperimmunglobulin ist als passive Prophylaxe prä- oder postexpositiv bislang praktiziert worden, wobei für den prä-expositionellen Einsatz die Impfung, eventuell im Schnellimmunisierungsschema, wegen der nicht erwiesenen Wirksamkeit des Immunglobulins in jedem möglichen Falle bevorzugt eingesetzt werden sollte. Auch wird für die post-expositionelle Applikation des FSME-Hyperimmunglobulins ein in manchen Fällen,

besonders bei Kindern, auftretender unerwünschter Effekt im Sinne eines "Antibody dependent Enhancement of Infection" diskutiert, weshalb die Anwendung dieser Präparate möglicherweise in Zukunft eingeschränkt werden muß. Zur normalen Impfreaktion der FSME-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis. Eine schmerzbedingte Einschränkung der Motorik im lokalen Bereich der Injektion tritt selten auf. Bei versehentlicher subkutaner Injektion kommt es gelegentlich, wie bei allen Adsorbat-Impfstoffen, zu Granulomen und sterilen Abszessen. Systemische Beschwerden im Sinne einer grippeartigen Symptomatik treten bei ca. 10% der Impflinge auf, wobei die Erstimpfung diesbezüglich die höchste UAW-Rate aufweist. Die Erscheinungen beginnen meist innerhalb der ersten 48 Stunden p.v. und halten für wenige Tage an, eine Therapie ist rein symptomatisch. In Zusammenhang mit der FSME-Impfung ist in der Literatur häufig über neurologische UAW in Form von Einzelkasuistiken berichtet worden. Zu dieser Problematik wurden auch 1989 und 1993 im Paul-Ehrlich-Institut Expertengespräche durchgeführt. Zur Diskussion standen und stehen noch immer meningitische und enzephalitische Reaktionen, periphere Neuritiden einschließlich Guillain-Barré-Syndrom und Krampfanfälle. Systemische allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind in sehr seltenen Fällen beschrieben.

Die UAW-Profile wurden für die Impfstoffe FSME-Immun® und "FSME-Vakzine" / ENCEPUR® getrennt erstellt, um eventuelle Einflüsse des divergenten Anzuchtverfahrens auf den UAW-Charakter der Vakzinen darzustellen. Der Impfstoff "FSME-Vakzine" / ENCEPUR® ist im PEI-UAW-PROFIL 3 dargestellt, es kamen aus den Jahren 1987 bis 1995 insgesamt 250 Spontanerfassungsberichte zur Auswertung. Für FSME-Immun® lagen 526 Verdachtsfallberichte im o.g. Zeitraum vor, die Darstellung erfolgt im PEI-UAW-PROFIL 4. Neurologische UAW stellten im UAW-Profil für FSME-Immun® die größte Gruppe, während bei Encepur® die systemischen Reaktionen überwogen.

7.4 Gelbfieber

Erreger des tropischen Gelbfiebers ist ein ca. 30 nm durchmessendes, sphärisches Virus aus der Gruppe der Flaviviren. Wegen des Lebensraumes der Überträger, meist Stechmücken der Gattung *Aedes aegypti*, ist die Erkrankung auf bestimmte tropische Regionen begrenzt. Als Gelbfieberendemiegebiete gelten die Länder Afrikas zwischen dem 15. nördlichen und 15. südlichen Breitengrad und die nördlichen Anteile Südamerikas einschließlich des Amazonasbeckens. Details zur aktuellen epidemiologischen Situation enthält der jährlich erscheinende Gelbfieberbericht der WHO. Man unterscheidet zwischen Stadt- und Dschungelgelbfieber. Urbanes Gelbfieber ist eine epidemische Erkrankung, die durch Moskitos der Gattung *Aedes aegypti* von infizierten auf empfängliche Personen übertragen wird. In den Mücken vermehrt sich das Virus lebenslang. Durch Impfungen und Reduzierung der Vektoren in den Städten der Endemiegebiete gilt das urbane Gelbfieber als weitgehend ausgerottet. Dschungel-Gelbfieber ist eine enzoonotisch aufrechterhaltene Erkrankung, die durch verschiedene Mosquitoarten (*Aedes africanus*, *Haemagogus*-Arten) unter Primaten und gelegentlich auf ungeimpfte Menschen übertragen werden kann. Die Inkubationszeit des Gelbfiebers beträgt 3 bis 6 Tage, in denen die Virusvermehrung hauptsächlich im lymphatischen Gewebe stattfindet. Im Anschluß daran kommt es zur Phase der Virämie, die zu einer ersten, 3 bis 4 Tage dauernden Fieberperiode führt. Nach einer kurzen Remission von 1 bis 2 Tagen erfolgt ein zweiter Fieberanstieg, der mit dem Auftreten von Organmanifestationen parallel geht. Als Folgen pathologisch-anatomischer Organveränderungen treten vor allem Ikterus, Albuminurie und Zeichen hämorrhagischer Diathese auf. Es besteht zu diesem Zeitpunkt immer schweres Krankheitsgefühl, trotz des Fiebers findet sich häufig eine Bradykardie. Diese zweite Erkrankungsphase dauert je nach Schweregrad 4 bis 14 Tage und kann in Folge von Leber- und Nierenversagen zum Tode führen, die Letalität beträgt über 60% (53).

Eine durchgemachte Gelbfieberinfektion hinterläßt eine wahrscheinlich lebenslange Immunität. Nach Bundesseuchengesetz (BSeuchG) sind die Erkrankung und der Tod an Gelbfieber meldepflichtig.

Gelbfieberimpfstoff enthält in einer Impfdosis 15000 PBE (plaquebildende Einheiten) des attenuierten, vermehrungsfähigen Impfvirus 17D. Der Stamm

wird seit über 50 Jahren eingesetzt und ist viele Millionen mal verimpft worden. Gelbfieberimpfstoff wird von WHO-lizenzierten Herstellern in Hühnerembryonen produziert und die Impfung hat für den internationalen Reiseverkehr nur dann Gültigkeit, wenn sie von einer bei der WHO registrierten Gelbfieberimpfstelle durchgeführt wurde (54).

Zur Impfung wird eine einmalige Dosis von 0.5 ml des resuspendierten Lyophilisates subcutan injiziert, der Impfschutz beginnt 10 Tage p.v. Eine Auffrischung der Impfung sollte bei fortdauernder Exposition alle 10 Jahre vorgenommen werden. Die Schutzrate der Impfung beträgt annähernd 100% (53).

Zur normalen Impfreaktion der Gelbfieber-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis, die hier allerdings selten auftreten. Systemische Reaktionen mit meist leichter Temperaturerhöhung, Cephalgie und Arthralgie treten bei etwa 5% bis 10% der Geimpften zwischen dem 5. und dem 10. postvakzinalen Tag auf und persistieren selten länger als 48 Stunden. An Impfkomplicationen sind schwere, nekrotisierende lokal-allergische Reaktionen vom Arthus-Typ bekannt. Systemisch sind allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock in sehr seltenen Fällen beschrieben. In Einzelfällen wurde über Enzephalitiden berichtet, die fast ausschließlich Kinder und Säuglinge betrafen. Aus der internationalen Spontanerfassung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut nach alleiniger Gelbfieberimpfung insgesamt 14 UAW-Verdachtsfallberichte aus der Zeit von 1987 bis 1995 vor, die im PEI-UAW-PROFIL 5 dargestellt sind.

7.5 Hepatitis A (epidemica)

Erreger der Hepatitis epidemica ist das Hepatitis A Virus (HAV), das zur Familie der Picornaviren gerechnet wird. Es besitzt einen Durchmesser von ca. 27 nm und die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Enterovirus (derzeit als Serotyp 72 der Enteroviren eingeordnet). Sein Genom besteht aus einzelsträngiger RNS. Von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, das Hepatitis A Viren außergewöhnlich resistent gegen Umwelteinflüsse sind. So überdauern die Viren mehrstündiges Erwärmen auf 56°C, in organischem Material eingebettet sogar kurzzeitig 100°C. Eine Resistenz besteht auch gegenüber den meisten Desinfektionsmitteln und der üblichen Trinkwasserchlorierung. Das Erregerreservoir bildet der Mensch, das Virus ist allerdings auch für Primaten pathogen. HAV wird bereits in der Inkubationsphase und auch bei subklinischen Verläufen mit dem Stuhl ausgeschieden, Dauerausscheider sind nicht bekannt. Das HAV wird fäkal-oral durch direkten Kontakt mit dem Stuhl Infizierter oder durch kontaminiertes Trinkwasser, Lebensmittel und Gegenstände übertragen. Seroepidemiologische Untersuchungen zeigen, daß HAV weltweit verbreitet ist und das eine höhere Prävalenz von Anti-HAV-Antikörpern bei Bevölkerungsgruppen mit schlechteren sozioökonomischen Verhältnissen gefunden wird. In Nordeuropa und den USA geht die Durchseuchung der Bevölkerung jedoch seit Jahren zurück, so daß dort nur etwa 6% bis 10% der 18-Jährigen Antikörper gegen HAV aufweisen (55).

Eine typische saisonale Zunahme der Erkrankungshäufigkeit im 4. Quartal eines Meldejahres läßt sich durch auf Urlaubsreisen erworbene und importierte Infektionen zurückführen (56). Die Inkubationszeit der Hepatitis A beträgt im Mittel 28 Tage und liegt in den meisten Fällen zwischen 21 und 32 Tagen, wobei auch Extremwerte von 15 und 50 Tagen beschrieben sind. Im Säuglings- und Kindesalter verläuft die Erkrankung meist asymptomatisch, auch ist der Verlauf bei Jugendlichen meist blande.

Die klassische Hepatitis epidemica des Erwachsenen beginnt zumeist mit gastrointestinalen Symptomen wie Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit schwerem Krankheitsgefühl und einer ausgeprägten Asthenie. Gelegentlich tritt ein Exanthem auf. Dieses von Fieber begleitete Prodromalstadium dauert ca. 4 bis 8 Tage. Ein vorübergehender Fieberabfall leitet über zur zweiten, ikterischen Erkrankungsphase, wobei die Leber vergrößert und druck-

schmerzhaft ist. Es kommt zur Entfärbung des Stuhles und zur Dunkelfärbung des Urins, die Transaminasen und das Bilirubin sind im Serum erhöht. Mit Einsetzen des Ikterus kommt es auch in vielen Fällen zu einer subjektiven Besserung der Beschwerden und die Symptomatik klingt nach ca. 2 Wochen ab. Allerdings muß man bei Erwachsenen mit 5% bis 15% protrahiert verlaufender Fälle rechnen, wobei hier Krankheitszeiten von bis zu einem Jahr berichtet werden. Chronische Verläufe sind bei der Hepatitis A nicht bekannt, fulminante Erkrankungen mit letalem Ausgang kommen in der Durchschnittsbevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,2% bis 0,4% vor (57).

Die Diagnose einer akuten HAV-Infektion wird durch den serologischen Nachweis von HAV-spezifischen Antikörpern der Klasse IgM gesichert, die bereits bei Beginn der Symptomatik nachweisbar sind und nach ca. 8 bis 12 Wochen wieder verschwinden. Bei alleinigem Nachweis von HAV-Antikörpern der Klasse IgG wird die Diagnose einer kürzlich durchgemachten Hepatitis A nur dann gestellt werden können, wenn ein mindestens 4-facher Titeranstieg bei Serumpaaren vorliegt. Parallel zur HAV-Diagnostik sollten bei jedem Verdacht auf Hepatitis auch serologisch eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden. HAV-Antikörpern der Klasse IgG persistieren nach überstandener Erkrankung zumeist lebenslang und sind das immunologische Korrelat zu einer lebenslang bestehenden Immunität.

Nach Bundesseuchengesetz ist die Erkrankung sowie der Tod an Hepatitis A dem zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich zu melden. Vor der Einführung des aktiven Impfstoffes stand zur Verhütung einer Hepatitis A die intramuskuläre Verabreichung von Anti-HAV enthaltendem, humanem Immunglobulin in einer Dosierung von 0,06 bis 0,12 ml/kgKG zur Verfügung, wobei die Schutzwirkung der passiven Impfung durch Immunglobuline auf einen Zeitraum von maximal 4 Monaten nach einmaliger Injektion beschränkt bleibt.

Der aktive Impfstoff gegen Hepatitis A wurde 1992 in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um eine Formalin-inaktivierte Vakzine aus HA-Viren des Stammes HM175, die auf humanen diploiden Zellkulturen gezüchtet werden. Als Adjuvans dient Aluminiumhydroxid. Der Impfstoff für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren enthält 720 Antigeneinheiten, für Kinder von einem Jahr bis 12 Jahren steht ein Impfstoff mit 360 Antigeneinheiten zur Verfügung. In der klinischen Prüfung befindet sich derzeit ein Impfstoff mit 1440 Antigeneinheiten zur Grundimmunisierung Erwachsener durch eine einmalige Injektion. Die

Grundimmunisierung erfordert bislang 2 intramuskuläre Injektionen im Abstand von mindestens 4 Wochen sowie eine dritte Injektion nach 6 bis 12 Monaten. Nach Abschluß der Grundimmunisierung wird eine Schutzdauer von 5 bis 10 Jahren angenommen (58). Bereits nach 2 Impfungen weisen fast 100% der Impflinge HAV-spezifische Antikörper auf, wobei die angenommene Schutzgrenze von 10 bis 20 IE/l so gut wie immer erreicht wird. Mit einem Impfschutz ist 2 bis 3 Wochen nach Beginn der Grundimmunisierung zu rechnen, wobei eine forcierte Impfung mit einem Dosisabstand von 2 Wochen, evtl. simultan mit einer Immunglobulinapplikation, die Schutzwirkung beschleunigt.

Die STIKO empfiehlt die Hepatitis A-Impfung als Indikationsimpfung für Personen, die einem erhöhten HAV-Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Hierzu gehören u.a. Reisende in Gebiete mit hoher HAV-Durchseuchung, Personal medizinischer Einrichtungen und Labors, Personal in Kindergärten, Kinderheimen und Heimen für geistig Behinderte und Kanalisations- und Klärwerkerarbeiter (59).

Zur normalen Impfreaktion der Hepatitis A-Impfung gehören in ca. 30% der Anwendungen Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle. Systemische Beschwerden wie Kopf- und Gliederschmerz, erhöhte Temperatur und Adynamie werden von ca. 10% der Impflinge bis ca. 2 Tage p.v. berichtet, danach klingen die Symptome in der Regel spontan ab. Die Erstimpfung verursacht häufiger solche Reaktionen als nachfolgende Applikationen. Seltene, bekannte Reaktionen sind gastrointestinale Störungen und eine Erhöhung der Leberenzymwerte im Serum. Auch wurden in Einzelfällen Meningitiden, Enzephalitiden, Neuritiden und Guillain-Barré-Syndrome mit Tetraparesen beschrieben. Weiterhin wird der Zusammenhang mit vermutlich autoimmun verursachten Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Autoimmunhepatitis und idiopathischer thrombozytopenischer Purpura aufgrund von Einzelfallmeldungen diskutiert. Allergische Reaktionen aller Schweregrade sind sehr selten.

Aus der Spontanerfassung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 128 UAW -Verdachtsfallmeldungen nach alleiniger Anwendung von Hepatitis A-Impfstoff vor, die im PEI-UAW-PROFIL 6 dargestellt sind.

7.6 Hepatitis B

Der Erreger der Hepatitis B (Serumhepatitis) ist das Hepatitis-B-Virus (HBV), ein komplex aufgebautes Virus mit ca. 42 bis 45 nm Durchmesser, das zur Familie der HEPADNA-Viren (assoziertes DNA-Virus) gehört und weltweit verbreitet ist. Die Viruspartikel besitzen eine äußere Hülle (Surface) und einen Innenkörper (Core). Das Hüllantigen (HBsAg) findet man nicht nur an Viruspartikel gebunden, sondern auch frei im Serum als 20nm-Partikel. Es werden mehrere Subtypen des HBsAg unterschieden, deren Kenntnis die Aufdeckung von Infektionsquellen- und Ketten erleichtert. Der Innenkörper des HBV enthält DNS, die von einem Nukleokapsid umhüllt ist, das als "Core-Protein" oder HBcAg bezeichnet wird. Eine sezernierte Form des "Core-Proteins" lässt sich in der Frühphase der Infektion im Serum als sog. HBeAg nachweisen. Seine Sekretion ins Serum ist in hohem Maße mit der Prävalenz von HBV-Partikeln korreliert, aber nicht notwendiges oder zwingendes Merkmal der Virämie und der Infektiosität des Blutes. Erregerreservoir für das HBV ist das Blut von akut oder chronisch infizierten Personen, auf einige Primaten ist das Virus übertragbar. Weltweit sollen derzeit ca. 300 Millionen Menschen HBV-Träger sein. In Endemiegebieten (Südostasien, tropisches Afrika, Süd- und Mittelamerika) finden sich HBsAg-Trägerraten von bis zu 30%, in Europa und Nordamerika unter 1%. (52). In den Jahren 1994 und 1995 war in Deutschland ein ansteigender Trend für HBV-Infektionen zu erkennen, derzeit infizieren sich hier schätzungsweise jährlich 50000 Menschen mit dem HB-Virus (60). Dies entspricht einer Inzidenz von rund 60 Infektionen pro 100.000 Einwohner, wobei etwa 25% der Fälle die Altersgruppe der 15- bis 25jährigen betrifft.

Eine Infektion erfolgt beim Menschen auf parenteralem Weg. Virusübertragungen sind bekannt durch Inokulation von Blut (Verletzungen) oder Kontakt mit Körpersekreten (zum Beispiel beim Geschlechtsverkehr) infizierter Personen, desweiteren durch Verabreichung nicht ausreichend inaktivierter Blutprodukte oder unzureichend getesteten Transfusionsblutes. Weitere iatrogene Übertragungswege durch kontaminierte Instrumente, Endoskope, Kanülen oder Akupunkturnadeln sind möglich. Eine perinatale Infektion von Kindern HBV-infizierter Mütter ist möglich und wird in Abhängigkeit vom HBeAg-Status der Mütter mit einem Risiko von 10% bis 85% beziffert. Die Inkubationszeit der Hepatitis B beträgt meist 50 bis 90 Tage, es sind allerdings Fälle mit Inkubations-

zeiten von 30 bis 240 Tagen bekannt. Die klinische Symptomatik der akuten HBV-Infektion unterscheidet sich nicht von anderen akuten Hepatitiden, nach einem unspezifischen Prodromalstadium kommt es zum Ikterus mit vergrößerter, druckempfindlicher Leber mit einer Dauer von im Durchschnitt 30 Tagen.

Die akute HBV-Infektion nimmt in 0,5% bis 1% der Fälle einen fulminanten Verlauf mit letalem Ausgang, wobei die Wahrscheinlichkeit eines solchen Krankheitsgeschehens für die jüngsten Altersstufen am größten ist. Hauptgefahr einer Hepatitis B ist der Übergang in eine chronische Verlaufsform, die sowohl nach ikterischen als auch nach inapparenten akuten Stadien beobachtet wird. Neugeborene entwickeln in etwa 90% chronische Infektionen, Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren in etwa 40%, während im höheren Alter nur ca. 5% bis 10% chronische Verläufe vorkommen. Chronische Verläufe treten darüber hinaus wesentlich öfter bei Patienten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz auf. Klinisch kann die chronische HBV-Infektion gänzlich different verlaufen, das Spektrum reicht vom asymptomatischen HBsAg-Träger über die chronisch-persistierende Hepatitis mit guter Prognose bis zur chronisch-progredienten Form mit dem häufigen Endstadium der Zirrhose. Außerdem besitzen chronische HBV-Träger ein mehr als 200-fach erhöhtes Risiko der Entwicklung eines primären Leberzellkarzinomes. Die Stadien des Krankheitsverlaufes korrelieren mit typischen serologischen Befundkonstellationen, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind.

Diagnose	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	Anti-HBs	Infektiosität des Blutes
Inkubation / Frühphase	pos.	pos.	neg.	neg.	neg.	neg.	hoch
Akute HBV-Infektion	pos.	pos.	neg.	pos.	pos.	neg.	hoch
Frühe Rekonvaleszenz	pos.	neg.	Pos./neg	pos.	pos.	neg.	gering
Späte Rekonvaleszenz	neg.	neg.	Pos./neg	pos.	neg.	pos.	keine
Z.n.ausgeheilte HB	neg.	neg.	neg.	pos.	neg.	pos.	keine
Chronisch-aktive HB	pos.	pos.	neg.	pos.	pos.	neg.	hoch
Chronisch-persist.HB	pos	neg.	Pos./neg	pos.	pos.	neg.	gering
HBsAg-Trägerstatus	pos.	neg.	pos.	pos.	pos.	neg.	gering

HBV-Impfstoffe der ersten Generation wurden 1982 zugelassen und aus dem Plasma chronischer Virusträger hergestellt. Die Sicherheit dieser Impfstoffe wurde durch einen aufwendigen Herstellungsprozeß gewährleistet. Biophysikalische Reinigungsschritte und nachfolgende chemische Inaktivierung (Behandlung mit Pepsin, Harnstoff, Formalin) vermittelten eine abtötende Wirkung gegen alle bekannten humanpathogenen Infektionserreger. Im Jahre 1986 erfolgte die Zulassung einer zweiten Generation von HB-Impfstoffen. Diese auf gentechnologischem Wege hergestellten Präparate sind frei von humanen Plasmabestandteilen, das Problem der möglichen Kontamination somit gelöst. Zur Herstellung werden rekombinante, HBsAg-bildende Hefezellen gezüchtet, wobei das in den Zellen gebildete HBsAg durch Aufbrechen der Zellen freigesetzt und in mehreren Schritten gereinigt wird. Das aus den rekombinanten Hefezellen gewonnene HBsAg ist zwar nicht glykolisiert, besitzt aber eine gute Immunogenität und ist sonst nahezu identisch mit dem aus humanem Plasma. Das gereinigte HBsAg wird an Aluminiumhydroxid adsorbiert. Eine Impfdosis enthält 20 mcg HBsAg, für Kinder steht ein dosisreduzierter Impfstoff mit 10 mcg HBsAg und für Dialysepatienten ein dosiserhöhter Impfstoff mit 40 mcg HBsAg zur Verfügung. Da die bislang in Deutschland propagierte selektive Impfempfehlung für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen keinen erkennbaren Einfluß auf die epidemiologische HBV-Situation hatte, entschloß sich die STIKO in ihrer Impfempfehlung vom Oktober 1995 dazu, die HBV-Imp-

fung in den Impfkalender für Säuglinge und Kleinkinder aufzunehmen. Auch die WHO hatte vorgeschlagen, bis zum Jahr 1997 die HBV-Impfung in allen Ländern flächendeckend einzuführen. Die Grundimmunisierung der Säuglinge soll durch 3 Injektionen im dritten, fünften und dreizehnten Lebensmonat durchgeführt werden, alle ungeimpften Jugendlichen ab dem 13. Lebensjahr sollen ebenfalls geimpft werden.

Unabhängig davon sollen weiterhin auch Erwachsene mit erhöhtem Infektionsrisiko (medizinisches Personal, Dialyse- und Hämophiliepatienten, Familienangehörige chronischer Virusträger, Neugeborene HBsAg-positiver Mütter und intravenös Drogenabhängige) geimpft werden, wobei einschränkend angemerkt werden muß, daß lediglich in ca. 30% der Infektionsfälle bei den Betroffenen ein besonderes Risiko ermittelt werden kann. Auch bei immunologisch ansonsten unauffälligen Personen kann nach HBV-Impfung die Bildung eines protektiven Antikörperspiegels von Anti-HBs $> 10 \text{ IE/l}$ ausbleiben oder abgeschwächt verlaufen (Anti-HBs $< 10 \text{ IE/l}$). In diesen Fällen spricht man von Non- bzw. Hyporespondern, die Häufigkeit beträgt ca. 5%. In bestimmten Patientenkollektiven mit gestörter zellulärer Immunreaktion liegen die Raten von Non-Respondern deutlich höher, so zum Beispiel bei Dialysepatienten mit ca. 40% bis 50% (61). In diesen Fällen sind weitere Impfungen indiziert, die in einem Mindestabstand von 3 Monaten appliziert werden sollten und auf die bei bis zu 3 zusätzlichen Dosen 60% bis 75% der Hypo- und Non-Responder protektive Anti-HBs-Spiegel erreichen (62). Auch ließ sich durch gleichzeitige Gabe von HBV-Impfstoff und natürlichem Human-Interleukin-2 ($2,5 \times 10^5 \mu\text{/ml}$) bei Non-Respondern (Dialysepatienten) ein Ansprechen mit Anti-HBs $> 10 \text{ IE/l}$ in ca. 60% erreichen (63).

Zur normalen Impfreaktion der Hepatitis B-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Systemisch treten vor allem Müdigkeit und grippeartige Symptome auf, auch hier ist zumeist keine Therapie erforderlich. An Impfkomplicationen treten in bis zu 1% der durchgeführten Impfungen schwere Arthralgien auf, die im Sinne eines Immunkomplexgeschehens interpretiert werden. Desweiteren sind Vaskulitiden, Lymphadenopathien und schwere hypotone Kreislaufdysregulationen berichtet worden. Wie bei der Hepatitis A-Impfung wurden in Einzelfällen Meningitiden, Enzephalitiden, Neu-

ritiden und Guillain-Barré-Syndrome mit Tetraparesen beschrieben. Weiterhin wird auch hier intensiv der Zusammenhang mit vermutlich autoimmun verursachten Erkrankungen wie Multipler Sklerose und idiopathischer thrombozytopenischer Purpura aufgrund von Einzelfallmeldungen diskutiert. Die Thematik "Hepatitis B-Vakzine und Verdacht der Auslösung eines MS-Schubes" wurde auch schon im Rahmen der "Pharmacovigilance Working Party" unter europäischen Arzneimittelsicherheitsexperten eingehend diskutiert. Allergische Reaktionen aller Schweregrade bis hin zum Schock sind sehr selten. Für die aus humanem Plasma hergestellte Hepatitis B-Vakzine liegen dem Paul-Ehrlich-Institut im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 insgesamt 172 UAW-Verdachtsfallberichte nach alleiniger Anwendung vor, die im PEI-UAW-PROFIL 7 dargestellt sind. Die Darstellung der rekombinanten Vakzine erfolgt im Vergleich hierzu im PEI-UAW-PROFIL 8, wobei 1341 UAW-Verdachtsfallberichte ausgewertet wurden.

7.7 Haemophilus influenzae Typ b (Hib)-Erkrankung

Haemophilus influenzae ist definiert als ein gramnegatives, pleomorphes Stäbchen, das in Gegenwart von Blut im Nährboden besonders gut kultiviert werden kann. Es kommt in sechs serologisch typisierbaren Bekapselungen (Serotypen a bis f) und in einer unbekapselten Form, als sog. nicht - typisierbares Haemophilus-Bakterium, vor. Die sechs Kapseltypen bestehen aus komplexen Polysacchariden, wobei nur Serotyp b und die unbekapselten Formen von humanpathogener Bedeutung sind. Der Beiname "Influenzae" stammt von Pfeiffer, der dieses Bakterium 1892 anlässlich einer großen Grippeepidemie entdeckte und irrtümlich für den Erreger der Influenza hielt. Zum Wachstum benötigt Haemophilus die im Blut enthaltenen Faktoren Hämin und Koenzym 1, an der Außenwelt geht der Keim rasch zugrunde. Hib ist ein obligater Schleimhautparasit und für den Menschen fakultativ pathogen, schätzungsweise 2% bis 5% der Bevölkerung gelten als asymptomatische Keimträger (64). Das Erregerreservoir bildet ausschließlich der Mensch. Die Infektion mit Hib findet als aerogene Tröpfcheninfektion über den Respirationstrakt statt, wobei letztlich keine Klarheit über die komplexen Zusammenhänge zwischen Trägertum, Immunitätslage des Organismus und Ausbruch der Krankheit besteht. Immunsuppressive Vorerkrankungen, IgG-Subklassenmangel, Mangelkrankungen mit defizitärem C3-, C4-, C5- Komplement und bestimmte genetische Faktoren (Eskimos, Indianer) korrelieren mit einem erhöhten Risiko von Hib-Erkrankungen. Hib ist weltweit verbreitet und die Zahl der Erkrankungen nimmt im Gegensatz zu Meningokokken und Pneumokokken in den industrialisierten Ländern in den letzten Jahren stetig zu.

Typischerweise erkranken Kinder in den ersten drei Lebensjahren, womit Hib zum häufigsten und gefährlichsten bakteriellen Erreger dieser Altersklasse geworden ist. Im Falle einer hämatogenen Ausbreitung kann Hib die unterschiedlichsten Organsysteme befallen, zu nennen sind hier die Meningitis, Sepsis, septische Arthritis, Osteomyelitis, Epididymitis, Harnwegsinfekte, Neugeborenenrosepsis und Perikarditis.

Weit im Vordergrund steht die Hib-Meningitis, die 45% bis 75% aller Hib - Erkrankungen ausmacht und in Deutschland (alte Bundesländer) mit einer Häufigkeit von ca. 700 bis 900 Fällen pro Jahr vorkommt, was einer Inzidenz von 1:400 bis 1:500 entspricht. Aufgrund dieser Zahlen muß man mit 65 bis 200

Todesfällen und 200 bis 800 Fällen schwerer persistierender neurologischer Defizite pro Jahr durch die Hib-Meningitis rechnen (65).

Klinisch unterscheidet sich die Hib-Meningitis nicht von anderen eitrigen Meningitiden. Die Krankheit beginnt meist akut mit Fieber, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Kopfschmerzen, im weiteren Verlauf können progrediente Hirnnervenstörungen auftreten und es kommt zu einer fortschreitenden Bewußtseinseintrübung. Im eitrig-trüben Liquor findet man hauptsächlich Granulozyten. Ohne antibiotische Therapie kommt es meist innerhalb einer Woche zum Koma mit letalem Ausgang, eine Behandlung mit Ampicillin senkt die Letalität auf ca. 5%. Nach überstandener Hib-Meningitis muß in ca. 30% der Fälle mit persistierenden neurologischen Defiziten wie Hörschäden, Sehstörungen und intellektueller Retardierung gerechnet werden, ca. 5% der betroffenen Kinder bleiben körperlich und geistig schwerstbehindert (66).

Mitte der 70er Jahre wurde der erste Hib-Impfstoff in Finnland klinisch erprobt. Der Impfstoff enthielt damals als Antigen ausschließlich PRP mit nur schwach immunogener Wirkung. Zwar ließen sich kurzfristig B-Zellen zur IgM-Produktion stimulieren, die Titer fielen jedoch rasch wieder ab und eine T-Zell-abhängige Immunantwort blieb aus. Um die Immunogenität der Vakzine zu verbessern, entwickelte man Anfang der 80er Jahre einen neuen Impfstoff, indem man Kapselpolysaccharide (PRP) mit stärker immunogenen Proteinen koppelte, es resultierte ein Konjugat-Impfstoff. Zur Konjugation werden heute Outer membrane protein complex von *N.meningitidis* Gruppe B (PRP-OMP), Tetanus-Toxoid (PRP-T), Diphtherie-Toxoid (PRP-D) oder Cross-reactive mutant non-toxic diphtheria protein (PRP-DCRM 197) verwendet. Die Konjugat-Impfstoffe erzeugen auch bei Säuglingen ab einem Lebensalter von 3 Monaten eine effektive Immunantwort und sind den unkonjugierten in jedem Lebensalter in ihrer antigenen Wirksamkeit hoch überlegen (67). Ein Anlaß zu wissenschaftlichen Diskussionen stellt der Punkt der divergenten Immunogenität der unterschiedlich konjugierten Vakzinen dar. Vergleichende Untersuchungen ergaben eine schwächere Anti-PRP-Antikörperbildung nach Anwendung des PRP-D Konjugatimpfstoffes, in den USA und Kanada ist PRP-D-Impfstoff daher nicht zur Grundimmunisierung der Säuglinge zugelassen (127, 128, 129, 130). Eine von der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) durchgeführte Fall-Kontrollstudie zu allen registrierten Hib-Erkrankungsfällen trotz erfolgter Impfung in Deutschland ergab keine signifikante

Korrelation solcher Fälle zu einem bestimmten Konjugat. In der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um Kinder, die einen suboptimalen altersbezogenen Impfstatus zum Zeitpunkt der Erkrankung aufwiesen (131).

Im Juli 1990 wurde von der STIKO die flächendeckende Impfung gegen Hib empfohlen, nachdem der erste Hib-Konjugatimpfstoff im November 1989 vom Paul-Ehrlich-Institut für Deutschland zugelassen worden war. Zur Induktion einer ausreichenden humoralen Immunität gegen Hib erhalten Kinder im Alter von 3 bis 12 Monaten 2 Injektionen im Abstand von 4 bis 8 Wochen und eine dritte Dosis zu Beginn des 2. Lebensjahres. Kinder älter als 12 Monate erhalten nur eine einzige Impfdosis, eine Auffrischung wird nur für Kinder mit immunologischen Störungen empfohlen. Die Applikation des Impfstoffes kann zeitgleich mit der Impfung gegen Polio, Tetanus, Diphtherie und Pertussis erfolgen, hierfür stehen schon Kombinationsimpfstoffe Hib-DT und Hib-DPT zur Verfügung. Für die Grundimmunisierung mit diesen Kombinationsimpfstoffen wird von der STIKO je eine Impfdosis im dritten, vierten und fünften Lebensmonat empfohlen.

Zur normalen Impfreaktion der Hib-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Systemisch können leichte grippeartige Symptome auftreten, die selten von einem Exanthem begleitet werden. An Impfkomplicationen wurden bisher in Einzelfällen Krampfanfälle und Guillain-Barré-Syndrome berichtet (132, 133), auch muß sehr selten mit allergischen Reaktionen gerechnet werden. Eine erhöhte Infektanfälligkeit in den ersten Wochen nach der Impfung wird für die modernen Konjugatimpfstoffe nicht mehr angenommen.

Die Auswertung wurde für die 4 derzeitigen Konjugationsvariationen getrennt vorgenommen, um eventuelle Divergenzen im UAW-Charakter der Impfstoffe aufzuzeigen. Für PRP-D Impfstoff liegen 156 UAW-Verdachtsfallberichte im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 nach alleiniger Anwendung aus der Spontanerfassung vor. Diese sind im PEI-UAW-PROFIL 9 dargestellt. Für den Konjugatimpfstoff PRP-T liegen 81 Berichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 10 abgebildet sind. Die SOC-Verteilung der 230 UAW-Verdachtsfallberichte nach alleiniger Anwendung von PRP-DCRM 197 Konjugatimpfstoff ist aus dem PEI-UAW-PROFIL 11 ersichtlich. Abschließend erfolgt hierzu die Betrachtung des

PRP-OMP Konjugatimpfstoffes im PEI-UAW-PROFIL 12, wobei 37 UAW-Verdachtsfallberichte zur Auswertung vorlagen.

7.8 Influenza (Grippe)

Erreger der Influenza sind die Influenzaviren, die heute zur Familie der Orthomyxoviren zusammengefaßt werden. Immunologisch unterscheidet man 3 Haupttypen A, B und C, wobei die Typen A und B eine in 8 Segmente unterteilte einsträngige RNS besitzen, Typ C weist 7 RNS-Segmente auf. Die Influenzaviren sind sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 80 bis 120 nm. Das helikal aufgebaute Nukleokapsid wird von einer Hülle (Envelope) umgeben, auf der sog. Spikes zu finden sind. Diese Spikes entsprechen den Glykoproteinen Neuraminidase und Hämagglutinin, welches dem Virus die Adsorption an Glykoproteinrezeptoren der Wirtszelle ermöglicht und gegen das auch die protektiven Antikörper gerichtet sind. Bei den Haupttypen A und B werden aufgrund des antigenen Verhaltens der Neuraminidase und des Hämagglutinins verschiedene Subtypen unterschieden. Zur korrekten Bezeichnung eines Influenzavirus werden heute Haupttyp, Subtyp, Ort der Erstisolierung, Stamm- bzw. Labornummer und Art des Hämagglutinins und der Neuraminidase angegeben, z.B. A / Bangkok / 1/79 (H3N2). Die klinisch höchste Relevanz hat Haupttyp A, wobei hier durch das plötzliche Auftreten größerer Antigenabänderungen des Hämagglutinins und der Neuraminidase durchschnittlich alle 10 bis 15 Jahre ein neuer Subtyp entsteht, der Epidemien und Pandemien auslösen kann (antigenic shift). So erklären sich die großen Pandemien wie z.B. die "spanische Grippe" 1918 / 1919, an der schätzungsweise 50% bis 90% der Weltbevölkerung erkrankten und ca. 1%, d.h. ca. 20 Millionen Menschen, verstarben. Auch werden Rekombinanten von Influenzaviren der Vögel (Enten) und Säugetiere (Schwein, Pferd) für die Entstehung neuer Influenza-A-Subtypen verantwortlich gemacht.

Die einzelnen Subtypen des Haupttypes A unterliegen zusätzlich kontinuierlichen kleineren Veränderungen der Antigenespezifität, dem sog. "antigenic drift". Hierfür verantwortlich sind Punktmutationen in den RNS-Segmenten mit veränderten Aminosäuresequenzen der entsprechenden Polypeptide. Selektiert wird nun die Subvariante mit den günstigsten Vermehrungsbedingungen in der Bevölkerung, wobei die Immunitätslage für Grad und Häufigkeit der Drift-Phänomene entscheidend ist; man spricht in diesem Zusammenhang von einem "Immunitätsdruck". Die Folge des "antigenic drift" sind Epidemien im Abstand von ca. 2 bis 3 Jahren. Das Erregerreservoir der Influenzaviren bildet der er-

krankte oder subklinisch infizierte Mensch. Die Ansteckung erfolgt durch direkte Tröpfcheninfektion (aerogen) oder indirekt durch kontaminierte Gegenstände, wobei Inflenzaviren im Staub 1 bis 2 Wochen infektiös bleiben können (68). Die Inkubationszeit der Influenza beträgt wenige Stunden bis maximal 4 Tage. Der klinische Verlauf der Influenzainfektion kann sich bezüglich des Schweregrades äußerst variabel gestalten. Ca. 80% der Erkrankten erleben den Infekt subklinisch oder mit leichter "Erkältungssymptomatik". Die "klassische" Grippe dagegen beginnt plötzlich mit Adynamie, Fieber, Cephalgie und Husten. Unter Anstieg des Fiebers kommt es zu massiven Arthralgien und Myalgien und im oberen Respirationstrakt zu einer ausgedehnten Tracheobronchitis. Die Symptome klingen bei unkomplizierten Verläufen nach ca. 1 Woche wieder ab, wobei bei älteren und multimorbiden Patienten die Rekonvaleszenz mehrere Wochen beanspruchen kann. Sehr häufig kommt es im Verlauf der viralen Laryngotracheobronchitis durch bakterielle Superinfektion mit Staphylokokken, Streptokokken oder Haemophilus influenzae zu den gefürchteten "Grippepneumonien" mit Pleuritiden und Bronchiektasenbildung. Weitere Komplikationen sind Otitis, Sinusitis, Nephritis, Perikarditis, Myokarditis, Enzephalitis und Kreislaufversagen. Die o.g. Komplikationen und schweren Verlaufsformen mit hoher Mortalitätsrate treten besonders häufig bei alten Menschen, Säuglingen sowie bei Personen mit chronischen Erkrankungen und in der Schwangerschaft auf (69). Innerhalb von 3 Monaten nach Influenzainfektion ist in der Altersgruppe über 65 Lebensjahre eine Übersterblichkeit der Erkrankten gegenüber dem Kontrollkollektiv epidemiologisch erwiesen (70).

Aufgrund der antigenen Variabilität der Inflenzaviren des Typs A wird von der WHO in über 100 nationalen Influenza-Zentren ständig die Antigenität der epidemiologisch aktuellen Subtypen ermittelt und somit eine jährlich aktualisierte Impfstoffzusammensetzung erarbeitet. Für die Impfsaison 1996 / 1997 lautet die Empfehlung der WHO für trivalente Inflenzaimpfstoffe (71) :

A / Wuhan / 359/95 (H3N2)

A / Singapore / 6/86 (H1N1)

B / Beijing / 184/93.

In Deutschland werden zur Grippeimpfung ausschließlich inaktivierte Impfstoffe angewendet. Wegen der besseren Verträglichkeit verimpft man zunehmend

Spaltimpfstoffe, bei denen die gereinigten und konzentrierten Viruspartikel durch Behandlung mit einem Detergenz in ihre Bestandteile aufgelöst werden. Sie enthalten neben den Antigenen der Virushülle (Hämagglutinin, Neuraminidase) auch noch Bestandteile des Innenkörpers, sind jedoch frei von Lipoiden. Eine noch größere Reinheit besitzen die sog. Subunitvakzinen, die nur noch gereinigte Virushüllproteine enthalten. Grippeimpfstoffe werden in Deutschland derzeit ausschließlich als sog. Fluidimpfstoffe, d.h. ohne Kopplung an eine Aluminiumkomponente, angeboten. Hierdurch soll die Belastung des Impflings mit solchen nichtresorbierbaren Materialien verringert werden.

Die STIKO empfiehlt die Influenzaphylaxe allen Menschen über 60 Jahre und allen Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko (medizinisches Personal, hoher Publikumsverkehr am Arbeitsplatz), desweiteren allen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Lungenerkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und Stoffwechselerkrankungen).

Die Impfung sollte in den Monaten September bis November durchgeführt werden. Erwachsene und Kinder über 12 Jahre erhalten hierzu eine einmalige Dosis von 0,5 ml intramuskulär, was ca. 15 µg Hämagglutinin pro Stamm entspricht. Kinder im Alter zwischen 3 und 12 Jahren erhalten zwei mal 0,5 ml im Abstand von 4 Wochen im ersten Jahr, in den folgenden Jahren nur einmal 0,5 ml. Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren erhalten zweimal 0,25 ml im Abstand von 4 Wochen. Zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes ist nach Jahresfrist eine Auffrischung mit dem aktualisierten Impfstoff erforderlich.

Zur Chemoprophylaxe und Therapie der Influenza A steht Amantadin zur Verfügung; diese Substanz ist gegen Influenza B und Infektionen mit anderen respiratorischen Viren ohne Wirkung. Eine Chemoprophylaxe der Influenza kann zusätzlich zur Impfung erforderlich sein, wenn die Impfung erst nach Ausbruch einer Epidemie vorgenommen werden konnte. Da postvakzinal bis zur Bildung protektiver Antikörperspiegel ca. 2 Wochen vergehen, kann für diese Zeitspanne bei Risikopatienten eine solche Chemoprophylaxe erwogen werden.

Zur normalen Impfreaktion der Influenza-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Systemisch stehen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und mäßiggradiges Fieber im

Vordergrund. Impfkomplikationen, über die in seltenen Fällen berichtet wurde, sind Enzephalitiden, Myelitiden und Entzündungen des peripheren Nervensystems im Sinne von Mono- oder Polyneuritiden bis hin zu Guillain-Barré-Syndromen mit aufsteigenden Paresen. Desweiteren sind hier schwere rheumatische Beschwerden, Thrombozytopenien mit petechialen Blutungen, Lyell-Syndrome und schwere allergische Reaktionen zu nennen. Zur Auswertung im PEI-UAW-PROFIL 13 kamen nach alleiniger Influenzaimpfung 743 UAW-Verdachtsfallberichte.

7.9 Masern

Das Masernvirus gehört zur Familie der Morbilliviren und ist weltweit verbreitet. Die Viruspartikel sind pleomorph, haben einen Durchmesser von 120 nm bis 250 nm und enthalten einen Ribonukleoproteinkomplex, der von einer Außenhülle umgeben ist. Als Spikes auf der Virushülle finden sich Hämagglutinin und das sog. Fusionsprotein, die in ihrer antigenen Struktur äußerst stabil sind, Subtypen sind bei Masernviren nicht bekannt. Das Erregerreservoir für Masernviren bildet der infizierte Mensch.

Die Übertragung der Erreger erfolgt durch Tröpfcheninfektion, direkten Kontakt oder durch Luftzug aerogen über Entfernungen, die über eine direkte Tröpfcheninfektion hinausgehen ("fliegende Infektion"). Eintrittspforte sind der Respirationstrakt und die Konjunktiven. Der Kontagionsindex beträgt 95% bis 98,5% (72). Die Inkubationszeit beträgt bis zum Auftreten des katarrhalischen Stadiums 9 bis 11 Tage, bis zum Auftreten des Exanthems 13 bis 15 Tage. Das katarrhalische Stadium ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Cephalgie, Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Blepharitis und Laryngobronchitis, hierbei besteht größte Ansteckungsgefahr. Am 2. bis 3. Tag dieser Krankheitsphase erscheinen auf der Wangenschleimhaut weiße Stippchen (Epithelnekrosen), die als Koplick'sche Flecken bezeichnet werden und für die klinische Diagnostik von Bedeutung sind. Nach vorübergehendem Fieberabfall folgt nun das exanthematische Stadium, ca. 2 Tage nach Auftreten der Hauterscheinungen erlischt die Infektiosität. Das typische Masernexanthem ist grobfleckig-konfluierend und breitet sich rasch von kranial nach kaudal aus, nach ca. einer Woche kommt es zur Abblassung. Die Maserninfektion kann von der oben beschriebenen klinischen Form abweichende, besondere Verläufe zeigen. Zu nennen sind hier:

1. Hämorrhagische Masern mit diffusen Blutungen (Nase, Mund, Darm, Niere, Haut)
2. Toxische Masern mit schwersten Allgemeinerscheinungen und Somnolenz
3. Mitigierte Masern mit abgeschwächtem Verlauf durch noch vorhandene maternale Antikörper oder eine Immunglobulinbehandlung
4. Masern bei immunsupprimierten Patienten mit meist schwerem Verlauf
5. Atypische Masern bei Z.n. Immunisierung mit Tot- oder selten mit Lebendimpfstoff, meist mit Pneumonie und atypischem Exanthem.

Die häufigsten Komplikationen der Maserninfektion werden nicht durch das Masernvirus selbst, sondern durch eine sekundäre bakterielle Superinfektion der entzündlich veränderten Schleimhäute im Respirationstrakt hervorgerufen, von großer klinischer Relevanz sind hier die Pneumonien, Laryngitiden und Otitiden. Allerdings kann das Masernvirus selbst auch Auslöser einer Riesenzell-Pneumonie sein. Thrombozytopenien mit Blutungen sind bekannt und bei ca. 50% der Infizierten kommt es zu pathologischen EEG-Veränderungen ohne klinisches Korrelat. Gefürchtet ist die Masernenzephalitis, die mit einer Häufigkeit von einem Fall auf 1000 bis 2000 Erkrankte vorkommt und eine Letalität von 10% bis 40% aufweist. Bei Überlebenden können schwere neurologische Residualzustände auftreten. Eine Masernenzephalitis manifestiert sich meist zwischen dem dritten und neunten Tag nach Exanthembeginn, klinisch imponiert ein erneuter Fieberanstieg mit Delirien, Krampfanfällen, Paraplegien und Koma. Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine geringe lymphozytäre Pleozytose ohne nennenswerte Beeinflussung von Liquoreiweiß- und Zucker. Neuropathologisch besteht eine diffuse perivenöse Herdenzephalitis mit Entmarkungsherden, wobei nur vereinzelt Masernviren aus Hirngewebe isoliert werden konnten.

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine chronisch-progrediente, entzündliche, Erkrankung, die durch eine persistierende Maserninfektion ausgelöst wird. Die geschätzte Häufigkeit beträgt 5 SSPE-Fälle auf 1 Million Maserninfektionen, die Letalität wird mit annähernd 100% angegeben. Das Krankheitsbild tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auf und gilt als klassische "Slow-Virus-Infektion" mit einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 7 bis 10 Jahren nach Auftreten der akuten Masern. Charakteristisch für die SSPE sind extrem hohe Masernantikörpertiter im Serum und Liquor der Patienten gegen alle Strukturproteine des Masernvirus mit Ausnahme des Membranproteins. Weiterhin findet im Liquor eine intrathekale Immunreaktion gegen Masernviren statt, die als oligoklonales Immunglobulin imponiert.

Nach dem Bundesseuchengesetz (BSeuchG) ist jede Enzephalitis und der Tod an Masern dem zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich (d.h. innerhalb von 24 Stunden nach erlangter Kenntnis) zu melden. Die Elimination der einheimischen Masern bis zum Jahr 2000 gehört mit zu den Zielsetzungen der WHO für die Region Europa. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Erfahrungen und angesichts der politischen Veränderungen in Europa zeichnete sich

Anfang der 90er Jahre ab, daß eine modifizierte Aufgabenstellung eher den Realitäten entspricht. Nunmehr wird angestrebt, daß bis zum Jahr 2000 keine Todesfälle an endemischen Masern mehr auftreten sowie die jährliche Inzidenz von gesicherten Masernfällen $< 1 / 100.000$ Einwohner betragen sollte (73). Als Methode der Wahl zur Sicherung der klinischen Diagnose einer Maserninfektion gilt der Nachweis von masernviruspezifischem IgM.

Die in Deutschland zur Masernprophylaxe verwendeten Impfstoffe enthalten attenuierte, vermehrungsfähige Viren der Impfstämme "Schwarz" und "More Attenuated Enders", wobei eine Einzeldosis von 0.5 ml eine Menge von mindestens 1000 GKID₅₀ des attenuierten Virus enthält. Meist wird der Masernimpfstoff in Kombination mit Mumps- und Rötelnvakzine verabreicht.

Die Impfung gegen Masern wird von der STIKO für alle Kinder ab dem 15. Lebensmonat empfohlen, im Falle der geplanten Aufnahme in eine Kinder-einrichtung auch eventuell früher. Vor dem 9. Lebensmonat sollte wegen des dann zweifelhaften Impferfolges nicht geimpft werden. Eine zweite Impfung ab dem 6. Lebensjahr dient weniger der Auffrischung als vielmehr dem Schließen von bestehenden Impflücken. Eine prinzipielle Altersbeschränkung besteht für die Masernimpfung nicht, in besonderen Fällen (z.B. seronegatives Personal pädiatrischer Einrichtungen) kann in jedem Lebensalter geimpft werden. Eine Schwangerschaft muß, wie bei allen Lebendimpfungen, prävakzinal ausgeschlossen werden.

Die Schutzrate der abgeschlossenen Masernimpfung beträgt 95% bis 98%. Nach Exposition eines Ungeimpften kann eine passive Prophylaxe in der Inkubationszeit mit Standardimmunglobulin durchgeführt werden, Kinder erhalten hierbei 0,25 ml / kgKG und immunsupprimierte Personen 0,5 ml / kgKG innerhalb der ersten 3 Tage nach der vermuteten Ansteckung.

Zur normalen Impfreaktion der Masernimpfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle und regionalen Lymphknotenschwellungen, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Systemisch treten Müdigkeit, Fieber, gastrointestinale Symptome, Katarh der oberen Luftwege, Kopfschmerzen und Kreislaufdysregulationen meist innerhalb der zweiten Woche p.v. auf. Hierzu kann auch ein meist schwach ausgeprägtes, masernartiges Exanthem gehören. An Komplikationen nach Masernimpfung wurden in Einzelfällen Meningoenzephalitiden (Häufigkeit

1:100.000), Myelitiden und Neuritiden unterschiedlichen Schweregrades bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom mit aufsteigenden Lähmungen berichtet. Selten sind Fieberkrämpfe und Ataxien. Desweiteren sind Kasuistiken von thrombozytopenischer Purpura, Erythema exsudativum multiforme und Otitis media berichtet worden. Für die alleinige Masernimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus dem Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 38 UAW-Verdachtsfallmeldungen vor, die im PEI-UAW-PROFIL 14 dargestellt sind.

7.10 Meningokokken-Erkrankung

Erreger ist *Neisseria meningitidis* (Meningokokkus), ein kugelig- bis kaffeebohnenförmiges Bakterium von ca. $0,6\mu\text{m}$ bis $1,0\mu\text{m}$ Länge, welches weltweit verbreitet ist. Meningokokken liegen intrazellulär immer in der typischen Diploform vor und verhalten sich gramnegativ. Aufgrund der unterschiedlichen Kapselpolysaccharide werden mindestens 13 Serogruppen differenziert, die sich zum Teil weiter in Untergruppen aufteilen lassen. Klinisch die größte Relevanz besitzen die Serogruppen A, B, C, W135 und Y, die für die Mehrzahl der Epidemien im "Meningokokken-Gürtel" Afrikas (Sahelzone vom Sudan bis zum Senegal), in Südamerika (Brasilien) und einigen asiatischen Ländern (gegenwärtig v.a. in der Mongolei) verantwortlich sind. In Europa fand sich für die schweren Verläufe der Meningokokkenerkrankungen (Meningitis, Sepsis) im Jahre 1994 eine Inzidenz von 1,3 pro 100.000 Einwohner, die Letalität der Meningokokkensepsis betrug 9,6%, wobei die Erreger überwiegend der Serogruppe B angehörten (74). Das Erregerreservoir der Neisserien bildet ausschließlich der Mensch, wobei die Keime nicht obligat-pathogen sind, bei ca. 5% bis 10% der Bevölkerung finden sich Meningokokken als Saprophyten auf den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes. Die Übertragung beruht fast ausschließlich auf direkter aerogener Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch, da *Neisseria meningitidis* gegen Umwelteinflüsse wenig resistent ist und auch eine Abkühlung zum Absterben der Keime führt. Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 2 bis 5 Tage. Die durch Neisserien ausgelöste Meningitis (Meningitis epidemica; übertragbare Genickstarre) ist die einzige bekannte epidemisch auftretende bakterielle Hirnhautentzündung. Klinisch beginnt die Meningokokkenmeningitis plötzlich nach kurzen unspezifischen Prodromalzeichen mit hohem Fieber, Meningismus, Cephalgie, Erbrechen und zunehmender Somnolenz. Der Liquor ist zumeist eitrig-trüb und im Methylenblau-Ausstrichpräparat findet man intra- und extrazellulär gelegene Diplokokken. Wegen rascher Autolyse der Keime gelingt der mikroskopische Nachweis jedoch nicht immer, so daß ein eitriger Liquor ohne nachweisbare Bakterien für die Diagnose einer Meningokokken-Meningitis spricht. Ein serologischer Nachweis einer Meningokokken-Infektion ist für die Diagnostik der akuten Erkrankung nicht von Bedeutung. Foudroyante Verläufe mit letalem Ausgang sind durch die Einführung der hochdo-

sierten intravenösen Penicillintherapie deutlich zurückgegangen (Letalität der unbehandelten Erkrankung ca.85%) und liegen für Jugendliche und Erwachsene bei 6%, für Säuglinge allerdings deutlich höher (75). Gefürchtet ist auch die Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), in deren Verlauf es durch bakterielles Endotoxin zur allgemeinen Kapillarwandschädigung mit multiplen intrakapillären Thrombosierungen und Verbrauchskoagulopathie kommt. Durch die Gerinnungsstörung kommt es zu Einblutungen in Haut- und Schleimhäute, Niere und Nebenniere. Für die isoliert-septische Erkrankung ohne Verbrauchskoagulopathie besteht bei frühzeitig einsetzender Therapie eine gute Prognose, wogegen das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom eine Letalität von 50% bis 90% aufweist. Als weitere Komplikationen der Meningokokken-Meningitis / Sepsis sind Arthritiden, Myokarditiden und Pneumonien bekannt.

Laut Bundesseuchengesetz ist die Erkrankung sowie der Tod an Meningokokken-Meningitis umgehend dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Die Meldung, eventuell auch schon bei Erkrankungsverdacht, sollte möglichst schnell erfolgen, um eine rasche Erfassung und chemoprophylaktische Behandlung von Kontaktpersonen sicherzustellen. Der Einsatz einer Chemoprophylaxe ist effektiv in der Umgebung sporadisch auftretender Erkrankungsfälle oder kleinerer Cluster, da sie durch Sanierung symptomloser Keimträger eine Verbreitung verhindert. Alle unmittelbaren Kontaktpersonen sollten Rifampicin in einer Dosierung von 20 mg/kgKG/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen (maximal 600mg/Dosis) für zwei Tage erhalten, bei Säuglingen im ersten Trimeon kann die Dosis auf 5 mg/kgKG/Tag reduziert werden (76). Zur Impfung gegen *Neisseria meningitidis* stehen in Deutschland derzeit zwei Impfstoffe zur Verfügung, die gereinigte gruppenspezifische Hüllenpolysaccharide der Erreger enthalten, zum einen die Kombination der Serogruppen A und C, zum anderen eine Zusammenstellung von A, C, W135 und Y. Im Falle von lokal begrenzten Epidemien oder gehäuftem Auftreten von Meningokokkeninfektionen in Gemeinschaftseinrichtungen sollte eine möglichst komplette Durchimpfung der betroffenen Kollektive erfolgen, sofern der Erreger zu den Serogruppen A, C, W135 oder Y gehört.

Die STIKO empfiehlt die Meningokokken-Prophylaxe als Reiseimpfung vor Aufenthalt in einem aktuellen Epidemie- oder Endemiegebiet nach Rücksprache mit in der Reise- und Tropenmedizin erfahrenen Institutionen. Zur Impfung wird

eine einmalige Dosis von 0.5 ml subkutan injiziert, der Schutzeffekt durch Induktion der humoralen Immunität tritt etwa nach einer Woche bei ca. 90% der Geimpften auf. Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Ende des zweiten Lebensjahres sollte im Abstand von 3 bis 4 Monaten eine zweite Impfdosis verabreicht werden, um eine ausreichende Antikörperproduktion sicherzustellen. Die Impfschutz einer solchen Polysaccharid-Vakzine ist zeitlich auf ca. 3 Jahre begrenzt.

Zur normalen Impfreaktion der Meningokokken-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle und regionalen Lymphknotenschwellungen, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Diese Lokalreaktionen findet man bei ca. 2,5% der geimpften Kleinkinder und ca. 25% der erwachsenen Impflinge. Systemisch kann eine kurzzeitige grippeartige Symptomatik auftreten, wozu auch manchmal ein Exanthem gehört. Als Impfkomplicationen sind allergische Reaktionen bekannt, die allerdings sehr selten sind. Es wurden auch bei Kindern periphere Neuritiden mit muskulärer Schwäche im Versorgungsgebiet des betroffenen Nerven, Parästhesien, Dysästhesien und Ataxien berichtet. Aus der Spontanerfassung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut nach alleiniger Anwendung von Meningokokkenimpfstoff lediglich 2 UAW-Verdachtsfälle vor, weshalb auf die Erstellung eines UAW-Profiles verzichtet wurde.

7.11 Mumps (Parotitis epidemica, "Ziegenpeter")

Erreger der epidemischen Parotitis ist das Mumpsvirus, ein Vertreter der Familie der Paramyxoviren mit 140 bis 250 nm Durchmesser und weltweiter Verbreitung. Es besitzt ein Hämagglutinin und kommt nur in einem einheitlichen Antigentypus vor. Wie alle Myxoviren ist das Mumpsvirus gegen Umwelteinflüsse wenig resistent und wird bei 56°C. sicher inaktiviert. Das Erregerreservoir bildet ausschließlich der infizierte Mensch. Die Übertragung von Mensch zu Mensch geschieht meist durch aerogene Tröpfcheninfektion, selten durch Schmierinfektionen oder kontaminierte Gegenstände. Eintrittspforte des Virus ist in jedem Falle die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes. Der Kontagionsindex beträgt 40% bis 50%, d.h. 50% bis 60% der natürlichen Mumpsinfektionen verlaufen klinisch inapparent und führen zur stillen Feiung. Die Erkrankung tritt ganzjährig mit einem Häufigkeitsgipfel während der späten Winter- und Frühjahrsmonate auf, das Prädilektionsalter liegt bei 2 bis 15 Jahren. Im ersten Lebensjahr ist die Infektion mit Mumpsvirus durch die protektive Wirkung maternaler spezifischer Antikörper selten. Die Inkubationszeit der Erkrankung schwankt zwischen 12 und 35 Tagen, im Durchschnitt finden sich 18 bis 21 Tage.

Klinisch kommt es nach uncharakteristischem Prodromalstadium mit Halsschmerzen, Cephalgien und Fieber zur meist einseitigen Schwellung der Glandula Parotis, wobei in 76% bis 80% der Fälle die zweite Ohrspeicheldrüse ebenfalls nach Stunden oder Tagen betroffen ist. Häufig sind die submandibulären, seltener die sublingualen Speicheldrüsen beteiligt. Im Verlauf der generalisierten Virusausbreitung können auch Pankreas, Tränendrüse, Schilddrüse, Meningen, Gehirn, Rückenmark, Hoden, Eierstöcke und Brustdrüsen mitbefallen werden. Das Fieber, daß nicht selten 40° erreicht, dauert durchschnittlich 5 Tage, wobei die Erkrankung in den meisten Fällen blande und ohne Komplikationen verläuft und eine zumeist lebenslange Immunität hinterläßt. Die Diagnose der Parotitis epidemica wird häufig klinisch gestellt, für atypische Krankheitsbilder kann der Verdacht durch Erregernachweis aus Speichel, Blut und Liquor oder durch Nachweis spezifischer Antikörper der Klasse IgM im ELISA-Test gesichert werden. An Komplikationen im Verlauf einer Mumpsvirus-Infektion finden sich seröse Meningitiden, Meningoenzephalitiden, Orchitiden, Pankreatitiden, Oophoritiden und Myokarditiden mit EKG-Veränderungen,

wobei generell bei Erwachsenen die Krankheitsverläufe schwerer und öfter mit Komplikationen behaftet sind.

Die Entzündungen der Keimdrüsen treten vor Beginn der Pubertät selten auf. Durch hämatogene Streuung entsteht bei ca. 5% der jungen Frauen mit Mumps eine Oophoritis und bei bis zu 37% der jungen Männer eine Orchitis. Bei der Orchitis führen der direkte Befall der Drüse und die immunologische Folgereaktion mit Komplementaktivierung zu einer Zelledestruktion mit Zytolyse, die Leydigzellen werden zerstört. Die Angaben über die Häufigkeit einer irreversiblen Infertilität nach Mumpsorchitis schwanken in der Literatur zwischen 12 und 61% der Fälle (77,78).

Besonders gefürchtet ist die ZNS-Beteiligung im Sinne einer Meningoenzephalitis, die in ca. 10% der Infektionsfälle auftritt und zu 78% das männliche Geschlecht betrifft. Sie kann bereits eine Woche vor Ausbruch bzw. bis zu 3 Wochen nach Auftreten der Parotitis mit meningitischen Zeichen unterschiedlichen Schweregrades beginnen, wobei zunehmende Somnolenz und Krampfanfälle klinisch eine Meningoenzephalitis vermuten lassen. Durch Schädigung des N. Statoacusticus (VIII) oder der Cochlea können Hörstörungen aller Schweregrade bis hin zur irreversiblen Taubheit oder Gleichgewichtsstörungen mit Schwindelanfällen resultieren. Mit Residuen ist in ca. 5% aller Mumpsfälle mit ZNS-Beteiligung zu rechnen (79).

Berichte von Einzelfällen veranlaßten eine Diskussion über einen kausalen Zusammenhang zwischen der Mumpsinfektion, Mumpsvakzination und dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1, wobei der Wildvirusinfektion eine Triggerwirkung für die Bildung von Inselzell-Autoantikörpern zuzukommen scheint (80). Eine in Finnland durchgeführte Studie zeigte bis zum Jahr 1987 eine stetig steigende Diabetes mellitus-Typ 1-Inzidenz aller Kinder bis zum 14. Lebensjahr, die nach Einführung der flächendeckenden Mumpsimpfung zurückging. Lediglich für die Altersgruppe der Neugeborenen und Kleinkinder bis zum 4. Lebensjahr wurde eine weitere Inzidenzsteigerung verzeichnet (81).

Der in Deutschland zur aktiven Immunisierung gegen Mumps eingesetzte Impfstoff enthält attenuierte, vermehrungsfähige Viren des Stammes Jeryl-Lynn mit mindestens 20.000 GIKD₅₀ / Impfdosis. Zur Induktion einer ausreichenden humoralen Immunität wird eine Impfdosis im Alter von 15 Monaten von der STIKO empfohlen, eine zweite Dosis ab dem 6. Lebensjahr soll Impflücken schließen. Die Mumpsimpfung wird meist in Kombination mit Masern- und Röt-

telnimpfstoff verabreicht, wobei die Schutzrate für die Mumpskomponente bei 95% bis 97% liegt. In der Schwangerschaft ist die Mumpsimpfung als Lebendvakzine kontraindiziert. Nach Exposition eines Ungeimpften kann bis maximal 5 Tage nach der vermuteten Ansteckung eine sogenannte Inkubationsimpfung versucht werden, ohne das hierbei jedoch von einer sicheren protektiven Wirkung ausgegangen werden kann.

Zur normalen Impfreaktion der Mumps-Impfung gehören bei ca. 1% bis 2% der Geimpften nach einer Inkubation von etwa 9 bis 12 Tagen leichte systemische Reaktionen mit Krankheitsgefühl, Fieber, Lymphknotenschwellungen und einer meist einseitigen Parotitis, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Lokalreaktionen sind selten. In sehr seltenen Fällen (Häufigkeit ca. 1:500.000) ist die klinische Erstmanifestation eines juvenilen Diabetes mellitus Typ 1 als unerwünschtes Ereignis im Gefolge der Mumpsimpfung beschrieben worden. In Einzelfällen traten p.v. eine schmerzhaft Hodenschwellung, Fälle von thrombozytopenischer Purpura, Pankreatitis, Erythema exsudativum multiforme und allergische Reaktionen aller Schweregrade auf. Über neurologische unerwünschte Ereignisse wurde selten berichtet, genannt wurden hier Meningoenzephalitiden, Krampfanfälle, Ataxien, Myelitiden und periphere Neuritiden bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom. Nach alleiniger Mumpsimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 19 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 15 dargestellt sind.

7.12 Pertussis (Keuchhusten)

Erreger des Keuchhustens ist *Bordetella pertussis*, ein gramnegatives, bekapseltes Bakterium. Der Keim wurde 1906 von Bordet und Gengou entdeckt und entsprechend benannt. Die ca. 0,2 μm bis 0,3 μm dicken und 1 μm langen, unbeweglichen Bakterien können auf Spezialmedien aerob kultiviert werden. Als weitere humanpathogene Untergruppe des Genus *Bordetella* ist

B. parapertussis für derzeit ca. 8% der in Deutschland auftretenden Keuchhustenfälle verantwortlich. *B. Pertussis* bildet im Vergleich zu anderen bakteriellen Erregern eine Vielzahl mehr oder minder gut charakterisierter Virulenzfaktoren: Pertussistoxin (PT), ein Hexamer, dem für die Pathogenese große Bedeutung zukommt, hitzelabiles Toxin (HLT), Trachealzytotoxin (TCT), Hämolysin (HLY), Adenylatcyclase (ACY), Endotoxin, filamentöses Hämagglutinin (FHA), Agglutinogene und das 69 KD Protein (Pertactin). Keuchhusten kommt global und in allen klimatischen Zonen vor, das Erregerreservoir bildet der infizierte Mensch. Die Ansteckung erfolgt durch eine aerogene Tröpfcheninfektion, als Eintrittspforte dient die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes. Prädilektionsalter des Keuchhustens ist vor allem das Säuglings- und Kleinkindalter, in diese Lebensabschnitte fallen ca. 80% der klinisch manifesten Erkrankungen.

Die Inkubationszeit beträgt 7 bis 14 Tage, selten länger. Die klinische Symptomatik beginnt mit dem unspezifischen Stadium catarrhale, es dominieren Fieber, Rhinitis, Halsschmerzen, Heiserkeit und Husten. Während dieser Phase ist die Krankheit hochkontagiös. Nach ca. 1 bis 2 Wochen beginnt mit den nun anfallsartig auftretenden, typisch-stakkatoartigen Hustenattacken das konvulsive Stadium, in dem bis zu 30 schwerste Hustenanfälle pro Tag mit häufigem Erbrechen zähen Schleimes zur völligen Erschöpfung der Patienten führen. Subkonjunktivale Blutungen, petechiale Hautblutungen im Gesicht, am Hals und im Thoraxbereich sind äußere Zeichen der gewaltigen Anstrengung, die jeder Anfall den erkrankten Kindern abverlangt. In Trachea und Bronchien finden sich zunächst Zeichen einer oberflächlichen Entzündung, die in eine nekrotisierende Tracheobronchitis übergeht und zu Ulzerationen der Schleimhaut führt. Auch eine antibiotische Therapie kann in diesem Stadium den Verlauf nicht wesentlich beeinflussen und führt lediglich zur Beendigung der Infektivität, die Kinder husten jedoch weiter. Nach ca. 3 bis 4 Wochen werden die

Anfälle leichter und seltener, womit die Krankheit in das noch ca. 3 Wochen andauernde Stadium decrementi übergeht, das Allgemeinbefinden ist meist noch schlecht. Bei Säuglingen können zwischen den Hustenattacken auch Apnoeanfälle mit akuter vitaler Bedrohung und der Gefahr hypoxischer Cerebralschäden auftreten, weswegen hier eine lückenlose Überwachung erforderlich ist. Häufigste Komplikation des Keuchhustens ist eine Bronchopneumonie, die meist basal oder paravertebral lokalisiert ist und Bronchiektasien und Atelektasen hinterlassen kann. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist die Entstehung der Pertussis-Enzephalopathie, die vorwiegend in der 3. bis 4. Krankheitswoche bei jüngeren Kindern auftritt. Krampfanfälle und zunehmende Somnolenz bis hin zu komatösen Zuständen sind die klinischen Zeichen des toxisch-allergischen Hirnödems mit intrakranieller Drucksteigerung. Nur etwa ein Drittel der Enzephalopathiefälle kommt zur Restitutio ad integrum, in den restlichen Fällen finden sich Defektheilungen aller Schweregrade. Die Gesamtletalität des Keuchhustens beträgt 1%, wobei etwa 70% der letalen Verläufe Säuglinge innerhalb der ersten 6 Lebensmonate betreffen (82).

Laut Bundesseuchengesetz (BSeuchG) ist der Tod an Keuchhusten umgehend dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis.

Die Unterbrechung der allgemeinen Pertussisimpfung in den Jahren 1975 bis 1991 (alte Bundesländer) hat Pertussis wieder zur häufigsten bakteriellen Infektionskrankheit des Kindesalters werden lassen. Im Jahre 1974 hatte die STIKO die Impfempfehlung nur noch für Risikogruppen ausgesprochen, da der Pertussis-Ganzkeim-Impfstoff damals im Verdacht stand, Schädigungen des ZNS verursachen zu können, was sich dann später als unbegründet erwies (83). Zudem wurden 1990 neue epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit der Keuchhusteninfektion in Deutschland veröffentlicht, die zeigten, daß zwischen 3% und 8% aller Kinder einer Jahrgangsstufe unter 6 Jahren erkranken (84). In Anbetracht dieser epidemiologischen Situation und der Schwere des klinischen Verlaufes der Infektion im Säuglingsalter entschloß sich die STIKO 1991, in ihre Empfehlungen die Pertussisimpfung für alle Kinder wieder aufzunehmen.

In Deutschland stehen derzeit zur Pertussisprophylaxe traditionelle Ganzkeim-Impfstoffe oder moderne azelluläre Vakzinen zur Grund- und Auffrischimpfung zur Verfügung, wobei sich beide Klassen durch Herstellung und Zu-

sammensetzung unterscheiden. Zur Herstellung der Ganzkeim-Vakzine werden die in flüssigem Kulturmedium gezüchteten Keime durch Zentrifugieren gereinigt und anschließend inaktiviert, die kompletten Bakterien werden im Impfstoff eingesetzt. Dies bewirkt, daß neben den immunogenen Anteilen auch eine Reihe weiterer, für die Induktion der humoralen Immunität verzichtbaren Bakterienbestandteile im Impfstoff enthalten sind, die für eine Reihe von unerwünschten Wirkungen verantwortlich sein können.

Der WHO-Standard für Pertussis-Ganzkeim-Impfstoffe schreibt mindestens 4 IE pro Impfdosis vor.

Das Produktionsverfahren für azelluläre Pertussisimpfstoffe ist isoliert, mit Unterschieden bei verschiedenen Herstellern, zwei bis fünf als immunogen erkannte Bakterienbestandteile. Diese sind PT, FHA, Pertactin und die Agglutinogene 2 und 3, wobei enzymatisch aktive Bestandteile wie PT durch konventionelle Methoden (z.B. Formaldehyd) toxoidiert werden. 1996 wurden mehrere großangelegte Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien mit azellulären Pertussisimpfstoffen in Schweden, Italien und Deutschland abgeschlossen, deren Ergebnisse mittlerweile publiziert sind, wobei in Schweden und Italien sowohl azelluläre als auch inaktivierte Ganzkeimvakzine verwendet wurden, was vergleichende Aussagen zur Immunogenität und der Häufigkeit von UAW ermöglicht. Die Wirksamkeit für die azellulären Impfstoffe lag zwischen 80% und 90% bei den Vakzinen, die mindestens drei antigene Komponenten enthielten, wobei die für den Impferfolg maßgeblichen Antigene das PT, das Pertactin und das filamentöse Hämagglutinin zu sein scheinen. Keine höhere Wirksamkeit zeigten Impfstoffe, die zusätzlich noch Fimbrienproteine enthielten. Für die Ganzkeim-Impfstoffe wurden mit 40% bis 50% überraschend niedrige Wirksamkeitsraten gemessen, wobei hier angemerkt werden muß, daß in den Studien keine Auffrischung nach 18 Monaten erfolgte. Weitere Erkenntnisse der Impfstudien zeigen, daß der Schutz vor B.pertussis keineswegs lebenslang anhält und auch Auffrischungsimpfungen bei Erwachsenen zur Verhütung von Re-Infektionen mit azellulärer Vakzine überdacht werden müssen (85,86,87,88).

Die STIKO empfiehlt zur Grundimmunisierung drei intramuskuläre Injektionen mit Ganzkeim- oder azellulärem Impfstoff nach Vollendung des 2. Lebensmonats mit vierwöchigem Abstand, meist als Kombination mit Tetanus- und Diphtherievakzine. Nach Ablauf eines Jahres sollte eine Booster-Dosis verabreicht

werden. Das Nachholen oder die Vervollständigung der Pertussis-Immunisierung wird bis zum vollendeten 6. Lebensjahr empfohlen.

Bei Kindern mit progressiven neurologischen Erkrankungen oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte muß vom impfenden Arzt eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen Nutzen und Risiko getroffen werden, da einerseits eine Aggravierung des Leidens der Pertussisimpfung angelastet werden könnte, andererseits aber gerade solche Kinder durch eine natürliche Keuchhustenerkrankung stark gefährdet sind.

Vergleicht man die lokalen und systemischen Impfreaktionen des azellulären Vierkomponenten-Impfstoffes bei Säuglingen mit denen einer Pertussis-Ganzkeim-Vakzine nach WHO-Standard, so fällt dieser Vergleich deutlich zugunsten der azellulären Vakzine aus. So fanden sich Lokalreaktionen mit Schmerzen, Rötung und Schwellung bei 47% der Ganzkeimgeimpften, aber nur bei 8% bis 22% der mit azellulären Vakzine Behandelten (89). Auch systemische Reaktionen wie Fieber und grippeartige Symptome traten deutlich häufiger nach Ganzkeimimpfung auf. Als Impfkomplicationen sind für die azellulären Impfstoffe hypotone-hyporesponsive Episoden mit einer Häufigkeit von 0,02% berichtet worden. Auch schrilles Schreien und langanhaltendes Weinen der Kinder trat in 0,3% der Anwendungen auf. Fieberkrämpfe können bei prädisponierten Kindern auftreten, wobei hier eine Prophylaxe mit Antipyretika bei entsprechender Anamnese empfohlen wird. Sehr selten sind wechselnde neurologische Symptome, Kreislaufdysregulationen und allergische Reaktionen beschrieben. Für die Ganzkeimvakzine werden ebenfalls hypotone-hyporesponsive Zustände mit Häufigkeiten zwischen 0,1% und 0,001% und Krampfanfälle berichtet. Weitere neurologische Erkrankungen wie Enzephalitis / Enzephalopathie und periphere Neuritiden bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom sind im Gefolge der Pertussis-Impfung mit Ganzkeimvakzine in Einzelfällen beschrieben. Allergische Reaktionen aller Schweregrade sind bekannt. Nach alleiniger Pertussisimpfung mit Ganzkeim- oder azellulärer Vakzine liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 insgesamt 77 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 16 dargestellt sind. Eine Differenzierung der Impfstoffe erschien wegen der geringen UAW-Verdachtsfallzahl der Ganzkeimvakzine nicht sinnvoll.

7.13 Pneumokokken-Erkrankung

Erreger ist *Pneumokokkus pneumoniae*, ein grampositives, lanzettförmiges Bakterium, das immer paarförmig gelagert vorkommt und in dieser Diploform von einer Polysachharidkapsel ummantelt ist. Dank der unterschiedlichen Antigenität der Kapselpolysaccharide werden serologisch 82 verschiedene Typen unterschieden, von denen 23 für über 90% der Erkrankungen in Europa verantwortlich sind. Pneumokokken sind weltweit verbreitet und finden sich auch häufig als Saphrophyten ohne klinische Erkrankungszeichen im Nasopharynx. Das Reservoir an Pneumokokken stellt der infizierte Mensch, wobei das Trägertum von Alter, Umgebung, Beruf und Immunstatus abhängt. Die Verbreitung der an der Außenwelt wenig resistenten Erreger geschieht direkt aerogen per Tröpfcheninfektion, selten indirekt über kontaminierte Gegenstände, wobei die Eintrittspforte die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes bildet. Eine genaue Inkubationszeit kann wegen des asymptomatischen Trägertums nicht angegeben werden, es sind Verläufe von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen bekannt. Das Zusammenleben vieler Menschen auf geringem Raum erhöht die Krankheitsdisposition ebenso wie eine Splenektomie, eine Sichelzellanämie, eine fortgeschrittene Alkoholkrankheit oder andere hereditäre oder erworbene Formen einer Immundefizienz. Ca. 80% der schweren Pneumokokkeninfektionen ereignen sich vor Vollendung des zweiten Lebensjahres, wobei in dieser Altersgruppe klinisch die Meningitiden dominieren, während jenseits des 40. Lebensjahres die Lobärpneumonien im Vordergrund stehen. Der klinische Verlauf der akuten Pneumokokken-Erkrankung gestaltet sich äußerst variabel. Sehr häufig findet sich eine Otitis media oder eine Sinusitis. Die klassische Pneumokokken - Pneumonie ist eine Segment- oder Lobärpneumonie, die mit plötzlichem Beginn, hohem Fieber, Dyspnoe und Zyanose in der vorantibiotischen Ära eine gefürchtete Erkrankung darstellte, wobei es nach typisch 9-tägiger Kontinua zur kritischen Entfieberung kam. Auch heute noch bei Kindern gefürchtet ist die Pneumokokken-Meningitis, die hämatogen oder fortgeleitet nach Otitis, Sinusitis oder Mastoiditis als Durchwanderungsmeningitis entsteht. Das klinische Bild dieser eitrigen Meningitis entspricht dem der Meningokokken-Meningitis, wobei die Letalität hoch und Defektheilungen bei überstandener Erkrankung häufig sind (90). Weiterhin sind Endokarditiden, eitrige Arthritiden und Peritonitiden als komplizierte Verläufe der Pneumokokkeninfektion be-

kannt. Die Diagnostik bei Verdacht auf Pneumokokken stützt sich auf direkten mikroskopischen Erregernachweis und kulturelle Anzucht, die Counter-Immunelektrophorese (CIE) oder der Latexagglutinationstest können auch bei antibiotisch vorbehandelten Patienten wertvolle Hinweise auf den Erreger liefern.

Mittel der ersten Wahl in der Therapie aller schweren Pneumokokkeninfekte ist nach wie vor das Penicillin G, im Falle einer Meningitis mit 20 bis 40 Millionen IE pro 24 Stunden intravenös für 10 bis 14 Tage und anschließend wegen der hohen Rezidivgefahr mit reduzierter Dosis für weitere 2 Wochen. Bei Penicillinallergien können auch Makrolide oder Sulfamethoxazol eingesetzt werden.

Der in Deutschland zur Prophylaxe der Pneumokokken-Erkrankung verwendete Impfstoff enthält gereinigte Kapselantigene der 23 in Europa klinisch relevanten Typen von *Pneumokokkus pneumoniae*. Die Kapselpolysaccharide werden separat gewonnen und im Anschluß an den Reinigungsprozeß in einer Menge von 501g pro Stamm in 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung als Impfdosis abgefüllt, zur Konservierung dient Phenol. Durch eine einmalige intramuskuläre Injektion einer Impfdosis wird eine Serokonversion mit ausreichenden Antikörpertitern gegenüber den einzelnen Pneumokokken-Serotypen in 60% bis 90% der Applikationen in Abhängigkeit von Alter und Grunderkrankung der Impflinge beobachtet. Schlechte Immunität des Impfstoffes findet sich bei Kindern unter 2 Jahren, wobei besonders die Säuglinge unzureichende Impfergebnisse zeigten (91).

Die Pneumokokken-Impfung wird von der STIKO als Indikationsimpfung für Personen älter als 2 Jahre mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen. Hierzu gehören Patienten mit Asplenie, Sichelzellanämie, nephrotischem Syndrom, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, chronischen kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, hepatischen Erkrankungen, Lymphomen, myeloproliferativen Störungen und allen Zuständen kongenitaler oder erworbener (auch iatrogener) Immundefizienz. Zur normalen Impfreaktion der Pneumokokken-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle und regionalen Lymphknotenschwellungen, die innerhalb von wenigen Stunden bis zu 3 Tagen bei ca. 50% der Geimpften auftreten und anschließend spontan zurückgehen.

Systemische Reaktionen umfassen Fieber, Arthralgien, Myalgien und Kopfschmerzen, wobei auch hier zumeist keine Therapie erforderlich ist. Die häu-

figste Impfkomplikation besteht in einer verstärkt ablaufenden Impfreaktion mit massiver lokaler Symptomatik und Fieber über 39°C, die bei ca. 1% der Geimpften auftritt und auf Hyperimmunisierungsvorgänge zurückgeführt wird. Selten sind allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet worden. In Einzelfällen sind periphere Neuritiden und Guillain-Barré-Syndrome beschrieben worden. Nach alleiniger Pneumokokkenimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 76 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 17 dargestellt sind.

7.14 Poliomyelitis (Kinderlähmung)

Erreger ist das Poliomyelitisvirus, ein zur Familie der Picornaviren gehörendes, ca. 20nm durchmessendes Virus, das wegen der hauptsächlich in der Darmschleimhaut ablaufenden Vermehrung zusammen mit den Coxsackie- und ECHO-Viren zur Gruppe der Enteroviren gerechnet wird. Polioviren sind weltweit verbreitet und kommen in drei serologisch unterschiedlichen Typen vor (Typ 1, Typ 2, Typ 3), Erregerreservoir ist der infizierte Mensch. Die Ansteckung findet fäkal-oral als Schmierinfektion und in Ländern mit hohem Hygienestandard auch aerogen als Tröpfcheninfektion statt, wobei die Eintrittspforte der Viren die Dünndarm- bzw. Pharynxschleimhaut darstellt. Innerhalb von 24 Stunden dringen die Viren in die regionalen Lymphknoten ein und nach weiteren ein bis zwei Tagen kommt es zur Virämie, die nach 7 bis 10 Tagen, wahrscheinlich durch die Aktivität neutralisierender Antikörper, wieder verschwindet. Die Inkubationszeit der paralytischen Erkrankung beträgt durchschnittlich 7 bis 14 Tage (minimal 4 und maximal 35 Tage), die der grippalen Erkrankungsvorphase ("minor illness") 3 bis 5 Tage. Die Folgen der Infektion mit Polioviren sind sehr unterschiedlich. In 90% bis 95% der Fälle kommt es zur stillen Feiung oder abortiven Verläufen nach der "minor illness", in 4% bis 8% entwickelt sich als Hauptphase der Erkrankung eine aseptische Meningitis. Diese zeigt meist hohes Fieber, Cephalgien, Nackensteifigkeit und Erbrechen, wobei sich die Symptomatik nach wenigen Tagen meist vollständig zurückbildet, diese Form wird als aparalytische Poliomyelitis bezeichnet. Der paralytische Verlauf der Poliomyelitis tritt lediglich in 0,1% bis 2% der Infektionsfälle auf und beginnt mit progredienten motorischen Ausfällen auf der Höhe des Fiebers, wobei die Paresen nach Entfieberung meist weiter fortschreiten. Die Art und Verteilung der auftretenden Lähmungen entsprechen dem segmentalen Typ oder der Schädigung einzelner motorischer Hirnnervenkerne, es handelt sich also um schlaffe Paresen mit einer Abschwächung oder einem völligen Erlöschen der zugehörigen Eigenreflexe. Als typisch gilt die asymmetrische, wahllos anmutende Verteilung der Ausfälle, wobei die sensiblen Funktionen in allen Qualitäten erhalten bleiben. Nach den im Vordergrund stehenden Lokalisationen der Paresen unterscheidet man eine spinale Form, zu der ca. 80% der Fälle gerechnet werden, selten treten bulbäre oder enzephalitische Verläufe auf. Der Hauptphase folgt die Rückbildungsphase, in der leichte Paresen wieder abklingen können.

Dieses erklärt sich aus einer zum Teil reversiblen, entzündlichen Schädigung der motorischen Ganglienzellen, wobei die Restitutionsaussichten bereits nach wenigen Monaten erheblich sinken und es in den betroffenen Arealen zu deutlichen muskulären Atrophien kommt. Das sog. Postpoliosyndrom mit einer plötzlichen Verschlechterung des Zustandes nach vor Jahren durchgemachter paralytischer Polio ist in seiner Ätiologie bislang ungeklärt (92). In jedem Falle einer schlaffen Parese ohne unmittelbar erkennbare Ursache muß differentialdiagnostisch eine Poliomyelitis in Erwägung gezogen werden. Eine Anzucht der Polioviren aus Rachenspülflüssigkeit oder Stuhl ist während der Hauptphase der Erkrankung mit Hilfe des Gewebekulturverfahrens möglich, auch wird der serologische Nachweis neutralisierender Antikörper in Verlaufsuntersuchungen an Serumpaaren diagnostisch genutzt. Für die Differentialdiagnose Poliomyelitis / Impfpoliomyelitis ist eine Untersuchung im Referenzlabor für Poliomyelitis und Enteroviren im Robert-Koch-Institut zu veranlassen. Die Eradikation der Poliomyelitis bis zum Jahr 2000 ist ein erklärtes Ziel der WHO (93).

In Deutschland wurde die letzte gesicherte autochthone Wildvirus-Poliomyelitis im Jahre 1986 diagnostiziert, wobei auch aktuell mit importierten Poliofällen und Impfpoliomyelitiden nach Anwendung der Lebendvakzine gerechnet werden muß (94). Nach § 3 Absatz 1 des Bundesseuchengesetzes ist jeder Erkrankungsverdacht, jede Erkrankung und jeder Todesfall an Poliomyelitis dem zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich, spätestens aber 24 Stunden nach erlangter Kenntnis, zu melden.

In Deutschland stehen zur Poliomyelitisprophylaxe eine Vakzine nach Sabin mit attenuierten, vermehrungsfähigen Polioviren und eine inaktivierte Vakzine nach Salk zur Verfügung. Beide Impfstoffe sind trivalent und die zur Herstellung benötigten Viren werden für beide Vakzinen in Zellkulturen aus Affennierenzellen gewonnen. Mit der oralen Applikation der Lebendvakzine wird die natürliche Infektion nachgeahmt, die Impflinge bilden auf der Darmschleimhaut sekretorische Antikörper der Klasse IgA und scheiden das Impfvirus hauptsächlich mit dem Stuhl aus. Ebenfalls wird eine humorale Immunität induziert, die mit dem Neutralisationstest überprüft werden kann.

Zur Herstellung des trivalenten, inaktivierten Impfstoffes nach Salk werden Polio wildviren aller 3 Serotypen mit Formaldehyd und Wärme inaktiviert und parenteral angewendet, was zur Induktion einer ausschließlich humoralen Immunität führt.

Die STIKO empfiehlt auch in den jüngsten Empfehlungen vom Oktober 1995 für die Poliomyelitisprophylaxe in der Regel den Lebendimpfstoff nach Sabin. Die Grundimmunisierung besteht aus zwei oral verabreichten Impfdosen im Abstand von 6 bis acht Wochen sowie einer 3. Impfung 6 bis 12 Monate nach der zweiten Dosis. Zur Auffrischung wird eine Impfdosis alle 10 Jahre empfohlen. Auch kann bei Erwachsenen vor Reisen in Polio-Endemiegebiete oder beruflicher Exposition eine Impfindikation gestellt werden, da in der Altersgruppe über 40 Lebensjahre 34% der Bevölkerung keinen kompletten Impfschutz gegen alle Polio-Serotypen besitzen (95). Zur Vermeidung einer Übertragung von Impfviren auf möglicherweise ungeschützte Personen sollte die Pflege geimpfter Säuglinge für 6 bis 8 Wochen nur ebenfalls geimpften Familienmitgliedern vorbehalten bleiben.

Anstelle der Schluckimpfung wird die Anwendung des Salk-Impfstoffes empfohlen bei Kindern oder Erwachsenen mit bekannter kongenitaler oder erworbener Immundefizienz, bei symptomatisch oder asymptomatisch HIV-Infizierten und bei Personen, die mit Patienten der oben genannten Risikogruppen zusammenleben.

Schon seit langem bekannt ist die Tatsache, daß trotz der großen Erfolge des Polio-Lebendimpfstoffes ein Teil der noch auftretenden Erkrankungsfälle auf die Impfung selbst zurückzuführen ist. Die WHO entwickelte in den 60er Jahren bereits Kriterien, nach denen eine polioartige Erkrankung als Impfpolio eingestuft werden konnte, es wurden beim Impfling ein Ausbruch der Krankheit 7 bis 30 Tage nach Impfung und ein Fortdauern der Paresen für mindestens 6 Wochen für die Diagnose Impfpolio gefordert. Für Kontaktpersonen galten ein Kontakt zu einem Impfling oder die Durchführung einer Impfkampagne in der Umgebung 7 bis 60 Tage vor Auftreten der Symptome und das Persistieren der Lähmungen für mindestens 6 Wochen als Leitlinien. Diese rein klinisch-epidemiologischen Kriterien wurden später durch Labormethoden ergänzt, die eine Differenzierung in Wild- oder Impfvirus ermöglichten, wobei hier heute die molekularen Methoden wie Oligonukleotid Fingerprinting oder partielle Genomsequenzierung eine herausragende Rolle spielen. In den USA wurde für den Zeitraum von 1975 bis 1984 eine Häufigkeit von einem Fall einer gesicherten Impfpoliomyelitis pro 3,2 Millionen verabreichter Dosen Lebendvakzine bei immunologisch unauffälligen Personen gefunden (96). In Deutschland wurden in den Jahren 1963 bis 1984 bei 109 Millionen abgegebenen Impfstoffdosen ein Läh-

mungsfall bei Impfungen pro 4,4 Millionen Impfungen und ein Lähmungsfall bei Kontaktpersonen pro 17,5 Millionen Impfungen beobachtet (97). Es stellt sich nun die Frage, ob in der jetzigen Situation, in der durch Wildvirus verursachte autochtone Fälle von Poliomyelitis in Deutschland seit Jahren nicht mehr gemeldet wurden, es weiterhin vertretbar ist, Lebendimpfstoff flächendeckend einzusetzen, der das minimale Risiko in sich trägt, eine für den Einzelnen so gravierende Gesundheitsstörung auslösen zu können. Solche Überlegungen haben in den USA, wo bislang fast ausschließlich Sabin-Vakzine verimpft wird, zu Vorschlägen im Sinne einer inaktivierten, mit anderen Totimpfstoffen (DPT, Hib) kombinierten Erstimpfung geführt, in deren Schutz die Lebendvakzine dann gefahrlos eingesetzt werden soll (98). Die WHO empfiehlt weiterhin die orale Polio-Vakzine, da nur auf diesem Wege die bis zum Jahr 2000 angestrebte Eradikation der Polioviren über eine Reduktion der Virusträger möglich scheint.

Zur normalen Impfreaktion der inaktivierten Polio-Impfung gehören in seltenen Fällen Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle. Sehr selten tritt mäßiggradiges Fieber auf. An Impfkomplicationen sind in äußerst seltenen Fällen allergische Reaktionen berichtet worden, weitere schwere unerwünschte Ereignisse wurden nach inaktivierter Polioimpfung bislang nicht beobachtet. Für die Polio-Schluckimpfung besteht die normale Impfreaktion in einer milden, grippeartigen Symptomatik, die nicht vor dem dritten Tag p.v. auftritt, eventuell können auch Diarrhoen ein bis drei Tage p.v. auftreten. An Impfkomplicationen treten selten schwere Durchfälle auf, in Einzelfällen wurden febrile Krampfanfälle, Enzephalitiden, Guillain-Barré-Syndrome und allergische Reaktionen berichtet.

Die Impfpoliomyelitis und Impfkontaktpoliomyelitis sind seit langem bekannte, schwere UAW der attenuierten Polio-Impfung. Für Deutschland wird die Häufigkeit von mit der Polioimpfung assoziierten Poliomyelitisfällen beim Impfling mit 1:4,4 Millionen beziffert, für die Kontaktpolio wird ein Fall auf 15,4 Millionen durchgeführte Impfungen angegeben (97). Nach alleiniger Polioimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 448 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 18 dargestellt sind. Hiervon entfielen auf die orale Lebendvakzine 446 Berichte, der inaktivierte Impfstoff nach Salk wurde zweimal genannt.

7.15 Röteln (Rubeola)

Erreger ist das Rötelnvirus, das der Familie der Togaviren angehört, ein ca. 60 nm durchmessendes RNS-Virus mit Ikosaederstruktur. Es existiert nur ein Serotyp des gegen Umwelteinflüsse recht labilen Virus, lediglich bei tiefen Temperaturen bleibt es über einen längeren Zeitraum stabil. Das Virus ist weltweit verbreitet. Erregerreservoir ist der infizierte Mensch, wobei die Verbreitung hauptsächlich auf dem Wege der Tröpfcheninfektion aerogen stattfindet, selten über kontaminierte Gegenstände. Eintrittspforte ist die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes, wo es zu einer ersten Phase der Virusvermehrung kommt. Lymphogen gelangt das Virus ins Gefäßsystem und es kommt zur Virämie. Der Kontagionsindex beträgt 20% bis 75% in Abhängigkeit der Art des Kontaktes. Die Inkubationszeit ist bei der Rötelnkrankung recht variabel und schwankt zwischen 14 und 23 Tagen. Klinisch beginnt die Erkrankung mit diskreten Prodromalerscheinungen, meist bestehend aus Rhinitis, Konjunktivitis, Cephalgie und einem kleinfleckigen Enanthem am weichen Gaumen. Daran anschließend entwickelt sich das typische Rötelnexanthem, das meist retroaurikulär beginnt und sich dann über Gesicht, Hals und Rumpf ausbreitet, wobei die Extremitäten meist ausgespart werden. Es handelt sich um ein kleinfleckiges, nicht konfluierendes, makulo-papulöses Exanthem, gelegentlich begleitet von einer Himbeerzunge. Die Rubeolainfektion verläuft meist leicht mit mäßigem Fieber und wenig beeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Charakteristisch ist eine generalisierte Lymphadenitis, wobei die nuchalen und retroaurikulären Lymphknoten am stärksten geschwollen erscheinen. An Komplikationen, die bei den Röteln selten auftreten, sind Enzephalitiden, Thrombozytopenien und bevorzugt bei erwachsenen Frauen auftretende Arthritiden bekannt, wobei die Prognose für eine komplette Restitutio in allen Fällen günstig ist. Gefürchtet ist allerdings die Rötelnembryopathie, die in der Folge einer Virämie mit Rubeolaviren innerhalb der ersten drei Monate einer Schwangerschaft zu schwersten Fruchtschädigungen führen kann, bis zur vierten Schwangerschaftswoche resultiert meist ein intrauteriner Fruchttod. Es kommt zu kongenitalen Katarakten, Innenohrschäden, Herzfehlern und Mikrozephalien, wobei die Defekte umso schwerwiegender sind, je früher sie gesetzt werden. Nach dem vierten Schwangerschaftsmonat kommen Schädigungen nur noch ausnahmsweise vor. Der Übergang des Rubeolavirus auf den Fetus kann zu einer postpartal persis-

tierenden Infektion führen. Etwa 5% bis 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter besitzen keine ausreichende Immunität gegen Rötelnvirus. Die Häufigkeit der Rubeola-Embryopathie wird für die alten Bundesländer immer noch auf 100 bis 200 Fälle pro Jahr geschätzt, wobei bei einer Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft eine medizinische Indikation zur Interruptio gestellt werden kann. Bei nicht-immunen Schwangeren oder fraglicher Immunität kann bis zu 7 Tage nach der Exposition eine passive Prophylaxe mit Rubeola-Hyperimmunglobulin entsprechend der empfohlenen Dosierung versucht werden. Die Überprüfung des Röteln-Antikörper-Titers sollte bei Vorliegen einer Schwangerschaft immer überprüft werden und wird auch in den Mutterschafts-Richtlinien empfohlen, wobei ein Titer von $\geq 1 : 32$ im HHT den Grenzwert der als sicher anzunehmenden Immunität darstellt. Die Diagnose der Rötelninfektion wird meist klinisch gestellt und mit Hilfe des serologischen Nachweises spezifischer IgM-Antikörper gesichert, wobei ein positiver IgM-Befund im Nabelschnurblut für kongenitale Röteln spricht. Ein direkter Erregernachweis ist ebenfalls aus Nasopharyngealsekret, nach Ausscheiden der Viren auch aus Urin und Stuhl möglich. Die Erkrankung sowie der Tod an Rötelnembryopathie sind laut Bundesseuchengesetz meldepflichtig.

Der in Deutschland zur Rötelnprophylaxe verwendete Impfstoff enthält attenuierte, vermehrungsfähige Impfviren des Stammes Wistar RA27/3, die in Kulturen aus humanen diploiden Zellen vermehrt wurden. Der Impfstoff kann sowohl als monovalente Vakzine oder als Kombinationsimpfstoff mit attenuierten Masern- und Mumpsviren eingesetzt werden, eine Impfdosis zur Rubeolaprophylaxe enthält mindestens 1000 GKID₅₀ in 0.5 ml, die subkutan oder intramuskulär zu injizieren sind. Eine gleichzeitige Polio-Schluckimpfung ist möglich. Zu anderen Lebendimpfungen sollte ein Abstand von ca. 4 Wochen eingehalten werden, bei Totimpfstoffen und Toxoiden ist dies nicht erforderlich. Eine Impfung bereits immuner Personen ergab bislang keinen Hinweis auf ein dadurch erhöhtes UAW-Risiko. Der Impferfolg sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter 8 bis 10 Wochen nach Impfstoffapplikation serologisch überprüft werden. Die Schutzrate der Impfung liegt bei ca. 95% und die Mehrzahl der Impflinge verfügt über jahrzehntelang persistierende Antikörper (99).

Die STIKO empfiehlt die Rötelnimpfung für alle Kinder in Kombination mit Mumps- und Masernimpfstoff (MMR), in der Regel ab dem 15. Lebensmonat

und nicht später als bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Eine zweite Impfung ab dem 6. Lebensjahr soll Impflücken schließen und kann praktischerweise im Rahmen der Einschulungsuntersuchung durchgeführt werden. Nochmalig sollten alle Mädchen zwischen dem 11. und dem 15. Lebensjahr sowie alle seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter eine Impfdosis erhalten, wobei auf eine sichere Kontrazeption für den Zeitraum von 3 Monaten nach der Impfung ausdrücklich hinzuweisen ist. Frauen, bei denen zu Beginn der Schwangerschaft keine Rötelnantikörper nachweisbar waren, können auch im Wochenbett geimpft werden (100).

Zur normalen Impfreaktion der Röteln-Impfung gehören systemische Reaktionen mit Fieber, Lymphknotenschwellungen, Kopfschmerzen und einem Exanthem, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. Lokalreaktionen mit Rötung und Schwellung sind selten. Häufigste Impfkomplication sind Arthralgien und Arthritiden, die bei Kindern selten vorkommen und bei ca 15% der geimpften erwachsenen Frauen beobachtet werden. In Einzelfällen sind Thrombozytopenien, Purpura und Erythema exsudativum multiforme beschrieben. Auch allergische Reaktionen aller Schweregrade treten selten auf. Ebenfalls als Kasuistiken wurden Meldungen über Meningoenzephalitiden, Krampfanfälle, Ataxien, Myelitiden und periphere Neuritiden bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom veröffentlicht. Nach alleiniger Rötelnimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 177 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 19 dargestellt sind.

7.16 Tetanus (Wundstarrkrampf)

Erreger ist *Clostridium tetani*, ein obligat anaerobes, grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium von 0,8µm bis 1,2µm Dicke und 3µm bis 8µm Länge. Wie alle Clostridien kommt auch der Tetanuserreger ubiquitär in Erde und Fäkalien verschiedener Spezies (stark angereichert im Pferdemist) vor. Die Sporen sind äußerst resistent und können für lange Zeit im Erdreich infektiös bleiben. Für die nach der Infektion entstehende Symptomatik ist ein hochwirksames Toxin, das Tetanospasmin, verantwortlich. Hierzulande erfolgt die Infektion meist durch unbeachtete Bagatellverletzungen der Haut, in denen ein anaerobes Wachstum der Keime möglich ist, wobei prinzipiell jede Wunde als kontaminiert betrachtet werden muß. Daher ist eine schnelle und effiziente unfallchirurgische Wundversorgung mit Debridement tiefer und stark verschmutzter Verletzungen für die Tetanusprophylaxe von Bedeutung. Eine besondere Gefährdung stellen Stichwunden, Wunden mit Fremdkörperintritt oder Taschenbildung, Quetschungen mit tiefen Nekrosen, Verbrennungen und septische Aborte dar. Auch werden Fälle von Wundstarrkrampf nach Punktionen und chirurgischen Eingriffen bekannt, hauptsächlich aus der Abdominalchirurgie. In Entwicklungsländern noch immer weitverbreitet ist der Tetanus neonatorum, der durch Infektionen des Nabels bei mangelhafter Nabelschnurhygiene zustande kommt, oft werden hierbei durch Aufbringen traditioneller Erdpasten Infektionen ermöglicht und gleichzeitig für die Keimvermehrung günstige anaerobe Verhältnisse geschaffen. Der Tetanus neonatorum soll nach Vorstellung der WHO bis zum Jahre 2000 weltweit vollständig beseitigt werden.

Über die Ausbreitung des Tetanospasmins vom Ort der Infektion, wo es unter streng anaeroben Verhältnissen gebildet wird, bestehen unterschiedliche Auffassungen. Diskutiert werden ein Transport entlang peripherer Nervenfasern sowie lymphogene und hämatogene Wege. Der wichtigste Angriffspunkt des Toxins liegt immer im ZNS. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 2 bis 4 Wochen (in ca.20% der Fälle sog. Spättetanus mit mehreren Wochen) beginnt die klinische Symptomatik mit Prodromi wie Unruhe, Tremor, Schwitzen und Schreckhaftigkeit. Das Vollbild des Wundstarrkrampfes wird gebildet von einem generalisierten Hypertonus der Muskulatur, oftmals genügen geringfügige Reize, um bei den Patienten schwere, anfallsartige Krämpfe auszulösen.

Der typische "Risus sardonicus" beruht auf einem pathologischen Spannungszustand der mimischen Muskulatur. Das Tetanustoxin blockiert die synaptische Tätigkeit der hemmenden Interneurone des Rückenmarkes, was zu gesteigerter Aktivität der α -Motoneurone führt und die typische Symptomatik auslöst. Ophistotonus und Hypertonus der Abdominalmuskulatur zeigen das fortgeschrittene Stadium des Wundstarrkrampfes an, das auch heute trotz intensivmedizinischer Betreuung noch mit einer Letalität von 25% bis 50% behaftet ist, die Letalität des Tetanus neonatorum beträgt annähernd 100%. Eine kausale Therapie des manifesten Tetanus existiert nicht. Die Diagnose wird meist aufgrund der Vorgeschichte unverzüglich klinisch gestellt, die Durchführung eines Toxinnachweises aus Wundmaterial im Tierversuch kann die Diagnostik ergänzen. Kulturelle und serologische Methoden sind nicht von praktischer Bedeutung. Die Tetanuserkrankung hinterläßt keine sichere Immunität.

In den Jahren 1981 bis 1990 kam es in Deutschland (alte Bundesländer) zu einer relativ konstanten Anzahl von Tetanusfällen, aus denen sich eine Letalität von 45,3% errechnet, wobei die Todesfälle in 95,2% Patienten über 45 Jahre betrafen (101).

Der in Deutschland zur Tetanusprophylaxe verwendete Impfstoff ist ein Toxoidimpfstoff, der durch Zusatz von Formaldehyd zum gewonnenen Rohtoxin der Clostridien hergestellt wird. Durch Zusatz von Aluminiumverbindungen als Adjuvans wird die Immugenität gesteigert, wobei zur Auffrischung auch ein Fluidimpfstoff zur Verfügung steht. Zur Konservierung wird meist Thiomersal eingesetzt. Eine Impfdosis enthält im Mittel 40 IE bis 75 IE Tetanustoxoid in 0,5 ml Lösung. Als Kombinationsimpfstoffe stehen zur Grundimmunisierung DT und DPT-Adsorbatvakzinen zur Verfügung, die Auffrischungen sollten wegen der besseren Verträglichkeit und Akzeptanz mit dosisreduziertem Td-Impfstoff (40IE Tetanustoxoid und 4 IE Diphtherietoxoid) durchgeführt werden. Die STIKO empfiehlt zur Grundimmunisierung eine Serie von 3 intramuskulär applizierten Adsorbatimpfstoffdosen im 3.,4.,und 5. Lebensmonat in Kombination mit Pertussis,- Diphtherie und Hib-Impfstoff, wegen der kurzen Intervalle soll im 13. Monat eine weitere Dosis verabreicht werden. Eine Auffrischung des Impfschutzes wird für alle Personen 10 Jahre nach der letzten Impfdosis empfohlen und dieses sollte auch bis ins hohe Lebensalter fortgeführt werden, wobei

Messungen von Tetanusantikörpertitern in der Bevölkerung gerade bei älteren Frauen eine Impflücke zeigten (102).

Für die optimale Durchführung der Tetanusprophylaxe im Verletzungsfall in Abhängigkeit vom Immunisierungsstatus des Patienten wurden die Empfehlungen der STIKO denen des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer angeglichen, die auf den Vorschlägen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie basieren. Diese Empfehlungen, die auch die passive Immunisierung mit Tetanusimmunglobulin einschließen, sollen hier in einer schematischen Übersicht dargestellt werden:

Tetanus-Impfanamnese	Saubere,geringfügige Wunden	Alle andere Wunden ¹
----------------------	-----------------------------	---------------------------------

Td oder DT ²	TIG ³	Td oder DT ²	TIG ³
-------------------------	------------------	-------------------------	------------------

Unbekannt	ja	nein	ja	ja
0 bis 1	ja	nein	ja	ja
2	ja	nein	ja	nein ⁵
3 und mehr	ja ⁴	nein	ja ⁶	nein

1→ Tiefe und / oder verschmutzte Wunden, Verletzungen mit Gewebszertrümmerung und reduzierter O₂- Versorgung sowie Fremdkörpereinschlüssen (Quetsch-,Riß-,Biß-,Stich-,Schußwunden), schwere Verbrennungen und Erfrierungen, Gewebsnekrosen,septische Aborte.

2→ Kinder unter 6 Jahren DT, ältere Personen Td.

3→ TIG=Tetanus -Immunglobulin, im allgemeinen werden 250 IE verabreicht, die Dosis kann auf 500 IE erhöht werden; TIG wird simultan mit Td / DT-Impfstoff angewendet.

4→ nein, wenn seit der letzten Impfung weniger als 10 Jahre vergangen sind.

5→ ja, wenn die Verletzung länger als 24 Stunden zurückliegt.

6→ nein, wenn seit der letzten Impfung weniger als 5 Jahre vergangen sind.

Zur normalen Impfreaktion der Tetanus-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis. Solche Reaktionen treten vor allem bei Impfungen mit bereits prävakzinal hohem Tetanusantitoxintiter auf und sind Ausdruck einer Hyperimmunisierung, die durch zu häufige Impfungen im Rahmen der Wundbehandlung entsteht. Bei versehentlicher subkutaner Injektion von Adsorbat-Impfstoffen kommt es gelegentlich zur Ausbildung von lokalen Granulomen und sterilen Abszessen, die meist einer chirurgischen Intervention bedürfen. Systemische Reaktionen sind selten und beinhalten Kopf- und Gliederschmerzen, Adynamie, gastrointestinale Symptome und Hautreaktionen.

In Einzelfällen sind nach Tetanusimpfung folgende Erkrankungen beschrieben worden: Neuritiden aller Schweregrade bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom, Thrombozytopenien mit Purpura, anaphylaktische Reaktionen und Glomerulonephritiden. Nach alleiniger Tetanusimpfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 1320 UAW-Verdachtsfallberichte vor, womit die Tetanus-Monovakzine die höchste Einzelfallzahl aufweist. Die Darstellung erfolgt im PEI-UAW-PROFIL 20.

7.17 Tollwut (Lyssa, Rabies)

Erreger der Tollwut ist das zu den Rhabdoviren gehörende Tollwut- oder Lyssavirus, ein negativsträngiges RNA-Virus von ca. 210 nm Länge und ca. 70 nm Breite, das in seiner äußeren Gestalt an eine Pistolenkugel erinnert. Das Nukleokapsid wird von einer Doppelhülle umschlossen, wobei das auf der Außenhülle befindliche G-Protein das zur protektiven Antikörperbildung entscheidende antigene Merkmal darstellt. Tollwutviren sind weltweit verbreitet und wegen ihrer Lipidhülle sehr empfindlich gegen Detergenzien, an der Außenwelt bleiben sie nur sehr kurze Zeit infektiös. Die Tollwut stellt unter den Infektionskrankheiten eine Ausnahmeerscheinung dar, sowohl was Inkubation, Pathogenese und Epidemiologie, als auch was Klinik und Prognose betrifft. Rabiesviren verfügen über ein sehr breites Infektionsspektrum, sie sind für alle Warmblüter pathogen und können daher auf fast allen Versuchstieren nach intracerebraler Infektion zur Vermehrung gebracht werden. Das Erregerreservoir besteht in Europa hauptsächlich aus infizierten Füchsen, Hunden und Katzen, wobei erkrankte Tiere in der Regel innerhalb von 10 bis 17 Tagen verenden. Die Übertragung der Lyssaviren geschieht durch Kontakt der verletzten Haut oder Schleimhaut mit dem Speichel infizierter Tiere, meist durch Biß- oder Kratzverletzungen, selten durch Belecken oder konjunktival durch Reiben. Durch die unverletzte menschliche Haut kann das Virus nicht aufgenommen werden. In Einzelfällen kam es durch Inhalation von infektiösen Fledermausausscheidungen in Höhlen oder durch Transplantation von Kornea Verstorbener zu Übertragungsfällen. Die Tollwut ist in Deutschland aufgrund prophylaktischer Maßnahmen selten geworden, wobei der größte Teil der bekannten Fälle aus Ländern mit größerer Verbreitung der Tiertollwut eingeschleppt wurde. Aus den Jahren 1950 bis 1989 sind in Deutschland insgesamt 17 Fälle gemeldet worden, in 8 Fällen fand die Infektion im Bundesgebiet statt (103). Der Kontagionsindex beträgt in Abhängigkeit von der Art des übertragenden Tieres und der Lokalisation der Verletzung zwischen 30% und 60%, die Inkubationszeit beträgt je nach Eintrittsort und Virusmenge 6 bis 180 Tage, wobei schon Inkubationszeiten von über einem Jahr berichtet wurden. Nach dem Eindringen des Lyssavirus ins Gewebe kann es sich in der quergestreiften Muskulatur vermehren und tritt nach Kontakt mit Strukturen des nervalen Innervationssystems in die α - oder γ -

Neurone ein. Dann wandert es im Axoplasma der Nervenzellen bis zum Rückenmark und gelangt von dort innerhalb von Stunden zum Gehirn, wo es zu einer Enzephalitis und einer zentrifugalen, intraneuralen Virusausbreitung kommt. Beim Menschen beginnt die Erkrankung häufig nach kurzem, unspezifischem Prodromalstadium mit Fieber und einer allgemeinen Erregtheit und steigert sich zum klassischen Bild mit anfallsartigen Krämpfen, Speichelfluß und Hydrophobie ("wilde Wut"). Dieses Reizstadium geht dann in ein paralytisches Stadium über, welches immer letal endet. Die gesamte Verlaufsdauer der Erkrankung beträgt durchschnittlich 3 bis 4 Tage. In ca. 20% der Fälle entwickeln sich primär aufsteigende Lähmungen, die an ein akutes Guillain-Barré-Syndrom erinnern können, auch diese Verlaufsform endet letal. Die Diagnose wird aufgrund der Anamnese meist klinisch gestellt, wobei in unklaren Fällen eine serologische Abklärung oder der Nachweis der Virusnukleinsäure im Speichel mittels Amplifikation durch PCR-Techniken die Verdachtsdiagnose sichern können. Anzeichen für eine Tollwuterkrankung beim Tier sind Ataxien und eine Änderung des ursprünglichen Charakters, die Tiere verhalten sich meist aggressiv. Zur Zurückdrängung der Wildtollwut kommt eine attenuierte Lebendvaccine zum Einsatz, die weiträumig in gefährdeten Gebieten in Fraßködern ausgelegt wird. Haustiere wie Hunde und Katzen sollten sämtlich gegen Tollwut immunisiert werden.

Die Impfung des Menschen gegen die so gefährliche Infektionskrankheit geht zurück auf Louis Pasteur (1885), der als erster tierexperimentell die Übertragbarkeit der Tollwut nachwies und erfolgreiche Impfversuche mit abgeschwächtem Virus (*virus fixe*) am Menschen durchführte. Da die frühen Rabiesvakzinen aus Hirnextrakten infizierter Tiere hergestellt wurden, kam es durch deren Gehalt an enzephalitogenem Protein häufig nach Anwendung zu schweren unerwünschten Reaktionen des ZNS. Die heute in Deutschland zur Tollwutprophylaxe eingesetzten Impfstoffe enthalten in humanen diploiden Zellkulturen oder Hühnerfibroblasten vermehrtes, inaktiviertes Lyssavirus der Stämme Pitman-Moore oder Flury LEP in einer Dosierung von 2,5 IE pro Impfdosis und sind somit frei von Hirnbestandteilen. Die präexpositionelle Tollwutimpfung ist bestimmten Berufsgruppen (Tierärzte, Jäger u.a.) vorbehalten und sollte durch drei intramuskuläre Injektionen an den Tagen 0, 7 und 28 erfolgen, der Impferfolg sollte mit Nachweis der Serokonversion im rapid focus fluorescence inhibiti-

on test (RFFIT) überprüft werden. Als schützend gelten spezifische Antikörpertiter von $\geq 0,5$ IE pro ml Serum. Auffrischungen des Impfschutzes empfehlen sich nach einem Jahr und in der Folge alle 3 bis 5 Jahre, die Schutzrate der korrekt durchgeführten Impfung liegt bei annähernd 100%. Die postexpositionelle Behandlung nach vermuteter Infektion beginnt mit einer sofortigen unfallchirurgischen Versorgung mit Wunddebridement unter Spülung mit Detergenzien, wobei das Wundgebiet mit 10 IE Tollwut-Immunglobulin pro Kilogramm Körpergewicht infiltriert werden sollte. Am Tag der Wundbehandlung beginnt die Simultanimpfung nach dem sog. Essen-Schema. Diese besteht aus einer einmaligen Applikation von 10 IE Hyperimmunglobulin pro Kilogramm Körpergewicht und der aktiven Impfung mit Injektion einer Impfdosis an den Tagen 0,3,7,14,28, und 90, weiteres Immunglobulin darf zur Vermeidung einer Suppression körpereigener Antikörperbildung nicht gegeben werden. Bei Patienten, die im Laufe von 5 Jahren vor der aktuellen Exposition eine ordnungsgemäß durchgeführte Immunisierung erhalten haben, sollte zweimal an den Tagen 0 und 3 geimpft werden, Immunglobulin ist in diesem Fall nicht erforderlich. Liegt die Impfung mehr als 5 Jahre zurück, sollte ein komplettes Postexpositionsschema durchgeführt werden. Zur normalen Impfreaktion der Tollwut-Impfung gehören Lokalreaktionen mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und regionaler Lymphadenitis, die bei ca. 2% bis 5% der Geimpften auftreten. Stärkere Lokalreaktionen wurden gelegentlich bei zu häufiger Impfstoffanwendung im Sinne einer Hyperimmunisierung beobachtet. Systemische Reaktionen sind selten und beinhalten Kopf- und Gliederschmerzen, Adynamie und gastrointestinale Symptome. Als Impfkomplicationen wurden einzelne Fälle von Muskelkrämpfen, Polyneuritiden, Sensibilitätsstörungen, Ataxien und Guillain-Barré-Syndromen beschrieben. Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind sehr selten. Nach Tollwut-Impfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut 234 UAW-Verdachtsfallmeldungen vor, die im PEI-UAW-PROFIL 21 dargestellt sind.

7.18 Tuberkulose

Die von Robert Koch im Jahre 1882 entdeckten Tuberkelbakterien (*Mykobakterium tuberculosis*, var. *hominis et bovis*) sind die Erreger der menschlichen Tuberkulose. Morphologisch handelt es sich um schlanke, von ca. 0,4 μm bis zu 4 μm messende, säure- und alkoholfeste Stäbchenbakterien, die sich nur mit einer drastischen Spezialfärbung nach Ziehl-Neelsen sicher zur Darstellung bringen lassen. Die Tuberkelbakterien wurden von Koch in tuberkulösem Material regelmäßig nachgewiesen, er hat sie reinkultiviert und sowohl mit dem Ausgangs- sowie dem Kulturmaterial beim Meerschweinchen regelmäßig und in Passagen Tuberkulose erzeugt und schließlich in den tuberkulösen Versuchstieren die Erreger mikroskopisch und kulturell wieder dargestellt. Die Tuberkuloseerreger, deren ätiologische Rolle damals zu beweisen war, erwiesen sich in allen Fällen als identisch, die Koch'schen Postulate waren somit erfüllt. Erregerreservoir ist der infizierte Mensch, die Rindertuberkulose hat in Europa keine epidemiologische Bedeutung mehr. Die Übertragung der Mykobakterien erfolgt meist aerogen, selten durch Haut oder Schleimhäute, die Eintrittspforte ist der Respirationstrakt. Der Kontagionsindex ist niedrig und erst längere, massive Exposition führt zur Erkrankung, daher kann auch keine eigentliche Inkubationszeit angegeben werden. Die Häufigkeit, mit der sich eine klinisch manifeste Tuberkulose entwickelt, hängt vom Alter, von der Virulenz und Menge der inkorporierten Bakterien und vom Immunstatus des Infizierten ab. Klinisch verläuft die Erkrankung meist in drei Stadien, die die Auseinandersetzung des Organismus mit den Erregern anschaulich beschreiben. Zunächst kommt es nach der aerogenen Infektion im Bereich der Lunge zum Primärkomplex mit Ausbreitung der Erreger in Alveolen und hilären Lymphknoten, eine intakte zelluläre und humorale Immunität bringen den Prozeß zum Stillstand und es kommt unter Verkalkung zur Ausheilung. Der Primärkomplex verläuft meist asymptomatisch oder allenfalls mit geringen, uncharakteristischen Symptomen. Der Nachweis eines Primärkomplexes stützt sich auf röntgenologische Befunde und auf die positive Tuberkulinreaktion, wobei eine im Verlauf bestimmte, zuvor negative Testung in gewissen Grenzen Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Erstinfektion erlaubt. Bei ca. 45% der Fälle bleibt die Tuberkulose auf die Ausbildung eines Primärkomplexes begrenzt. Bei

ungünstiger Abwehrlage durch Immunsuppression jeder Genese kann die Tuberkulose in das Sekundärstadium übergehen, wobei pathogenetisch hier eine hämatogene Aussaat der Erreger im Vordergrund steht und multiple Organe befallen werden können (Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa). Diese hirsekorn- bis erbsgroßen Herde können abheilen oder eines Tages zum Ausgangspunkt für die Entstehung einer Organtuberkulose werden.

An Bedeutung gewonnen hat die Tuberkulose in Zivilisationsländern durch das Auftreten von AIDS, da die betroffenen Patienten stark gefährdet sind und die Erreger Resistenzen gegen Tuberkulostatika entwickeln. Eine große Rolle hierbei spielen auch weitere Mykobakterien, die heute mit MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis) abgekürzt bezeichnet werden und tuberkuloseähnliche Krankheitsbilder auslösen können. Der Nachweis der Erreger erfolgt aus Sputum, Trachealsekret oder Magensaft mikroskopisch nach vorheriger Ziehl-Neelsen-Färbung und kulturell durch Anzucht auf Spezialnährböden, die typische Histopathologie im Biopsie- oder Autopsiematerial ist der oftmals erste Hinweis auf Vorliegen einer Tuberkulose. Nach dem Bundesseuchengesetz ist die Erkrankung sowie der Tod an Tuberkulose unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden nach erlangter Kenntnis) dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Die Tuberkulose ist derzeit in Deutschland mit etwa 1000 Sterbefällen jährlich nach den Virushepatitiden vom Typ B und C sowie AIDS die vierthäufigste infektionsbedingte Todesursache. Eine differenzierte Betrachtung der an Tuberkulose Erkrankten zeigt, daß sich in den zurückliegenden Jahren für die deutsche Wohnbevölkerung die Erkrankungszahlen stetig verminderten. Seit 1990 werden jährlich weniger als 20 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner registriert, was einem aktuellen Infektionsrisiko von ca. 0,02 % entspricht. Für das Jahr 1992 wurde das Infektionsrisiko für Kinder auf unter 0,015% geschätzt. Im Jahr 1995 wurden noch 15 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner registriert. Bei den Erkrankungen der jüngeren Altersgruppen, insbesondere von Kindern und jungen Erwachsenen, sind ausländische Bürger überproportional betroffen. Bei deutschen Tuberkulose-Patienten handelt es sich demgegenüber vorwiegend um ältere Menschen, die häufig in jungen Jahren infiziert wurden und bei denen sich die Tuberkulose im Alter reaktiviert hat. Wichtige Risikogruppen stellen demnach nach Deutschland einreisende Asylbewerber und Kriegsflüchtlinge, aber auch Aussiedler aus Ländern mit einer hohen Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose dar (145).

Generalisierte Verlaufsformen der Tuberkulose sind bei Kindern in Deutschland äußerst selten geworden. Die Häufigkeit der Meningitis tuberculosa (absolute Zahlen gemeldeter Fälle) für die Jahre 1992 bis 1995 und die Verteilung der Fälle auf die unterschiedlichen Altersgruppen zeigt die folgende Tabelle (148):

Alter	1992	1993	1994	1995
< 1	-	1	-	-
1-5	3	7	5	4
6-10	-	1	-	1
11-15	1	3	1	-
Gesamt	4	12	6	5

Durch Zufall wurde 1908 ein virulenter Stamm von Mykobakterium tuberculosis attenuiert, als Calmette und Guerin am Institut Pasteur in Lille dem Kulturmedium Galle zufügten, um eine bessere Verteilung der Keime im Medium zu erzielen. Nach 13-jähriger Kultivierung in gallehaltigen Medien blieb der Stamm attenuiert und wird auch heute noch in der BCG-Vakzine verwendet. Die Geschichte der BCG-Impfung wurde in Ihrer Anfangsphase von einem Zwischenfall überschattet, der als einer der dramatischsten in der Geschichte der Immunprophylaxe gilt und als das sog. Lübecker Impfunglück in die Medizinhistorie einging. Zwischen dem 10. Dezember 1929 und dem 30. April 1930 wurden in Lübeck 251 von 412 neugeborenen Säuglingen 3 mal mit BCG oral geimpft. 72 Säuglinge verstarben innerhalb weniger Monate p.v. an generalisierter Tuberkulose und 135 Weitere erkrankten weniger schwer. Es konnte damals nicht abschließend geklärt werden, ob die BCG-Keime eine Virulenzsteigerung erfahren hatten oder ob der Impfstoff mit virulenten Tuberkelbakterien verunreinigt war.

Die generelle BCG-Impfempfehlung für Neugeborene existierte in der BRD seit Anfang der 60er Jahre, in der ehemaligen DDR seit Anfang der 50er Jahre. Nach Ablösung des BCG-Impfstammes Göteborg durch den Stamm Kopenhagen 1331 kam es in der BRD im Jahre 1975 zu einer Häufung von Impfkomplicationen, wobei die Ursache hierfür eine initial zu hoch gewählte Keimzahl pro Impfdosis war (in der DDR wurde weiterhin mit dem Stamm Göteborg / Unterstamm Jena geimpft) (144). Dies und der Rückgang der Tuberkulose führten dazu, daß die allgemeine BCG-Impfempfehlung 1977 von den Gesundheitsbehörden der Bundesländer zurückgezogen wurde.

Der zur Tuberkuloseprophylaxe bei bestimmter Indikation derzeit in Deutschland eingesetzte Impfstoff enthält 100.000 bis 300.000 lebende, vermehrungsfähige Keime des Bacillus-Calmette-Guerin (BCG), Stamm 1331 Kopenhagen. Die Impfung wird mit einer Impfdosis durchgeführt, die streng intrakutan appliziert werden muß. Die Schutzwirkung basiert hauptsächlich auf einer Stimulation der zellulären Immunität, wobei die Angaben aus randomisierten Feldstudien zur Schutzrate mit 0% bis 78% angegeben werden (104, 146). Bei Neugeborenen mit kongenitalen Immundefekten, besonders der zellulären Abwehr, sind durch die BCG-Impfung Todesfälle durch eine generalisierte "BCGitis" bekannt, hier ist die Impfung kontraindiziert. Als Problem muß bei der Impfung von Neugeborenen in den ersten Lebenstagen jedoch die Möglichkeit eines bisher nicht diagnostizierten Immundefektes in Erwägung gezogen werden. Die verbleibende Indikation für eine BCG-Impfung für Säuglinge und Kleinkinder mit fehlender Tuberkulinreaktion sieht die STIKO in einer erhöhten Tuberkulosegefährdung, wobei hier eine Definition schwierig und eine Therapie mit Tuberkulostatika unter Umständen sinnvoller ist. Auch geht durch die BCG-Impfung die Möglichkeit verloren, durch Konversion im Tuberkulintest eine "echte" Infektion früh zu erkennen (Tuberkulosekataster) und zu behandeln.

Die insgesamt nicht unerhebliche Zahl von Komplikationen beeinflusst die Überlegungen zur Impfung vor allem bei geringem Infektionsrisiko. So wurden nach BCG-Impfung dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum von 1987 bis zum 1995 insgesamt 197 UAW-Verdachtsfallberichte gemeldet. Hierbei handelt es sich in der Mehrzahl um Fälle von Ulzerationen der Impfstelle, um Abszesse und um Lymphadenitiden, wobei in den meisten dieser UAW-Fälle therapeutisch eine tuberkulostatische Therapie und / oder eine chirurgische Intervention erforderlich waren.

Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit dieser UAW betragen für die Abszesse und Impfulzera > 0,6 cm 2-4% der Impfungen, wobei es meist zu einer spontanen Abheilung kommt. Lymphknotenschwellung über Mandelgröße treten bei 0,1% der Impfungen auf, hierbei erfolgt in der Regel eine mehrwöchige INH-Therapie. Eine suppurative Lymphadenitis mit abszedierten regionalen Lymphknoten tritt bei Kindern unter 2 Jahren beim Impfstamm 1331 Kopenhagen bei etwa 0,3 % der Impfungen auf, hier wird chirurgisch und tuberkulostatisch behandelt (149).

Eine BCG-Osteomyelitis wurde dem Paul-Ehrlich-Institut im Rahmen der Spontanerfassung in 14 Fällen berichtet. Osteomyelitiden treten nach BCG-Impfung mit einer Häufigkeit von etwa 1:100.000 auf. Therapeutisch erfolgt eine meist mehrmonatige tuberkulostatische Therapie und in seltenen Fällen die operative Herdsanierung.

Über eine lebensbedrohliche, generalisierte BCG-Infektion (BCG-itis) wurde aus der Spontanerfassung in 19 Fällen berichtet, wobei von diesen 6 einen letalen Ausgang hatten. Diese schweren UAW-Verläufe sind in der Regel durch eine Immunschwäche der betroffenen Kinder bedingt, die allerdings bei einer BCG-Impfung in den ersten Lebensstagen noch nicht festgestellt werden kann. Kinder mit Defekten des T-Zell-Systems (Nezelof-Syndrom, Di-George-Syndrom) oder mit kombinierten Immundefektsyndromen (SCID-Syndrom) erkranken zumeist innerhalb der ersten Lebenswochen- bzw. Monate an rezidivierenden Infekten, was dann zur Stellung der Diagnose führt. Die Inzidenz dieser schweren Immundefekte beträgt etwa einen Fall auf 30.000 bis 100.000 Neugeborene (150). Diese früher als infaust geltenden Erkrankungen sind derzeit durch moderne Therapiemethoden wie Knochenmarkstransplantation heilbar geworden und nur eine schnelle Weichenstellung in Richtung Transplantation und die Vermeidung iatrogenen Schädigung z.B. durch eine BCGitis gewährleisten die Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung. Die Häufigkeit für generalisierte BCG-Infektionen wird mit 1:100.000 bis zu 1:1.000.000 angegeben.

Inwiefern die generalisierte BCG-Infektion bei den leider verstorbenen Kindern mit schweren Immundefekten der kausal zum Tode führende Faktor war, kann nicht abschließend beurteilt werden, da in der Regel noch zusätzliche Infektionen bestanden. Zumindest muß aber davon ausgegangen werden, daß sich die Prognose durch die BCGitis deutlich verschlechtert.

Zwei Fälle einer BCG-Meningitis, in denen Mycobacterium Bovis BCG aus dem Liquor der erkrankten Kinder isoliert werden konnte, sind in Frankreich beschrieben worden (151).

Zur Behandlungsmöglichkeit von BCG-Infektionen mit INH sei auf einen UAW-Verdachtsfall verwiesen, der dem Paul-Ehrlich-Institut am 11.3.1985 mitgeteilt wurde. Hierbei kam es bei einem Jungen, der am 5. Lebenstag mit BCG-Vaccine der Charge 311726 geimpft wurde, nach ca. 6 Monaten zu einer abszedierenden Lymphadenitis. Es erfolgte die operative Revision und an-

schließlich eine 3-monatige INH-Behandlung. Unter der INH-Therapie trat eine Rötung und Schwellung der linken Flanke und des Unterbauches auf und es fanden sich multiple tuberkulöse Abszesse im gesamten Unter- u. Mittelbauch. Der Erreger wurde kulturell als BCG-Stamm identifiziert und zeigte im Antibio-gramm eine INH-Resistenz. Erst nach einer chirurgischen Revision mit Drainage und Kombinationstherapie mit Rifampicin, Ethambutol und INH kam die Infektion zum Stillstand. Bei dem Jungen wurde trotz ausgedehnter Untersu-chungen kein Immundefekt festgestellt.

An dieser Stelle müssen auch 2 UAW-Verdachtsfallberichte angesprochen werden, in denen eine generalisierte BCG-Infektion bei plötzlich verstorbenen Säuglingen im Rahmen der Obduktion festgestellt wurde. Es handelt sich zum einen um die im Jahre 1986 veröffentlichte Kasuistik eines 7 Wochen alten, bis zum plötzlichen Tod unauffälligen Säuglings, bei dem die histologisch Untersu-chung disseminierte Epitheloid- und Riesenzelltuberkel in Leber, Lunge, Nebennieren, Pankreas und mesenterialen Lymphknoten nachwies. Einzelne Knötchen fanden sich auch in Herz- u. Skelettmuskulatur und der Aorta (152).

Zum andern handelt es sich um eine Spontanerfassungsmeldung aus dem Jahr 1996. Ein am 13.11.95 geborenes Mädchen erhielt am 17.11.95 eine BCG-Imp-fung und verstarb am 25.1.1996. Die Verdachtsdiagnose lautete SIDS, wobei die histologischen Untersuchungen eine starke granulomatös-nekrotisierende Entzündung in der Impfre-gion links glutäal und ausgedehnte Granulome vom Tuberkulose-Typ in Lunge und Leber fanden. Inwieweit diese histologischen Befunde mit den plötzlichen Todesfällen kausal in Verbindung stehen, kann derzeit nicht beurteilt werden.

Mit abnehmendem Infektionsrisiko nimmt der zu erwartende Nutzen einer Imp-fung relativ ab, das Impfrisiko bleibt allerdings gleich. Somit verschiebt sich die Nutzen-Risiko-Relation zu ungunsten des Nutzens. Bei einem jährlichen Infek-tionsrisiko von 0,02% und einer kompletten Durchimpfung der Neugeborenen und unter der (hypothetischen) Annahme einer 80%igen Wirksamkeit des Impf-stoffes während einer Wirkdauer von 15 Jahren könnten mittels BCG-Impfung rechnerisch 2-4 Fälle von Kindertuberkulose pro 100.000 Kinder verhindert werden, bei einem Infektionsrisiko von 0,01% reduziert sich diese Zahl auf 1-2 Fälle pro 100.000 Kinder. Das Risiko einer generalisierten BCGitis wird in der Bundesrepublik auf 1/100.000 bis 1/200.000 Impfungen geschätzt. Setzt man dieses Risiko in Relation zu der eventuell möglichen Verhinderung einer Menin-

gitis tuberculosa, dann ergibt sich für die Verhältnisse in Deutschland, daß das Risiko einer generalisierten BCG-Infektion größer ist als das Risiko einer Erkrankung an Meningitis tuberculosa. Hinzu kommen noch alle anderen schweren unerwünschten Reaktionen der BCG-Impfung wie suppurative Lymphadenitiden, Impfulzera, Lupus vulgaris und Osteomyelitiden.

- Der eventuell zu erwartende Nutzen der Impfung wird durch einen annähernd ebensolchen Schaden aufgewogen. Es sollte vor einer BCG-Impfung ein angeborener oder erworbener Immundefekt mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen werden, um schwere oder gar letale Impfkomplicationen auszuschließen.

- Durch die Impfung geht eines der wichtigsten und hilfreichsten diagnostischen Verfahren verloren, nämlich die Tuberkulintestung. Die Impfung wirkt somit einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie der Tuberkuloseerkrankung entgegen.

Die UAW-Verdachtsfallberichte nach alleiniger BCG-Impfung (197) sind im PEI-UAW-PROFIL 22 dargestellt.

7.19 Typhus abdominalis

Erreger des Typhus abdominalis ist *Salmonella typhi*, ein gramnegatives, nicht sporenbildendes, peritrich begeißeltes, stäbchenförmiges Bakterium, das zu den Enterobakterien gezählt wird. Auch *Salmonella paratyphi* A und B können dem Typhus abdominalis ähnliche, septikämische Infektionen verursachen. Eine Einteilung der Salmonellen kann aufgrund verschiedener Körperantigene (O-Ag) und Geißelantigene (H-Ag) nach dem Kauffmann-White-Schema vorgenommen werden, wobei vor allem bei *S. Typhi* und *S. paratyphi* C ein zusätzliches, thermolabiles Körperantigen (Vi-Ag) vorkommt, das als äußerste periphere Schicht auf der Bakterienzellwand liegt. Das Erregerreservoir für *S. typhi* bildet der infizierte Mensch, wobei epidemiologisch den Dauerausscheidern eine große Bedeutung zukommt. Der Übertragungsweg führt vom Ausscheider über kontaminiertes Wasser bzw. kontaminierte Nahrung wie Fleischprodukte, Molkereiprodukte, Schellfisch, Salate und Obst zum neuen Wirt. Weite Verbreitung von *S. Typhi* findet man in allen tropischen Regionen Afrikas, in Süd- und Mittelamerika, in Südostasien und den Inseln Polynesiens, wobei auch in den südeuropäischen Ländern noch immer Ansteckungsfälle auftreten. Der Kontagionsindex ist abhängig von der aufgenommenen Keimzahl, als infektiös gelten Dosen > 1000 Bakterien. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 8 bis 14 Tage, möglich sind aber auch seltene Verläufe von 3 bis zu 60 Tagen. *S. typhi* durchdringt nach oraler Aufnahme die Wand des unteren Ileums und besiedelt die regionären Lymphknoten der Darmwand, von dort aus kommt es zu einer Bakteriämie mit generalisierter hämatogener Streuung. Hierbei wird auch der Darm erneut befallen, wobei sich hauptsächlich in den Peyer'schen Plaques Nekrosen und Geschwüre bilden.

Die klinische Symptomatik des Typhus abdominalis und der durch *S. paratyphi* verursachten, sogenannten "typhösen Salmonellosen" beginnt mit meist mehrtägigen Prodromalerscheinungen, meist Inappetenz, Adynamie und Fieber. Die Körpertemperatur erreicht oft bis zu 41°C und verläuft im Sinne einer Continua, es kommen Somnolenz, Bradykardie, Splenomegalie und das Auftreten von Roseolen auf der Bauchhaut hinzu. Zu Symptomen seitens des Darmes kommt es erst gegen Ende der zweiten Krankheitswoche, hier wechseln erbsbreiartige Diarrhoe und Obstipation. Das weiße Blutbild zeigt eine Leukopenie mit Linksverschiebung, relativer Lymphozytose und Eosinophilie, die Blutsenkung ist

nicht beschleunigt. Es folgt nach diesem Akutstadium die stufenweise Entfieberung mit einer oft langwierigen Rekonvaleszenz, wobei in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht ca. 2% bis 5% der Patienten durch Persistenz der Salmonellen in der Gallenblase und den Gallengängen zu chronischen Bakterienausscheidern werden. Komplikationen des Typhus abdominalis sind Darmperforationen mit Peritonitis, foudroyante Sepsis und Organmanifestationen (Myokarditis, Arthritis, Osteomyelitis, Meningitis), die Letalität liegt trotz antibiotischer Therapie bei bis zu 1%. Die Diagnose wird durch den bakteriologischen Nachweis der Erreger in der Blutkultur (erste bis zweite Krankheitswoche) und der Stuhlprobe (ab der zweiten Krankheitswoche) und / oder durch Nachweis spezifischer Antikörper in der Gruber-Widal-Reaktion gesichert. Laut Bundesseuchengesetz ist jeder Erkrankungsverdacht, jede Erkrankung und jeder Todesfall an Typhus abdominalis unverzüglich, spätestens 24 Stunden nach erlangter Kenntnis, dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Auch müssen Ausscheidungsverdächtige gemeldet werden, da diese unter keinen Umständen in der Lebensmittelherstellung oder Trinkwasseraufbereitung beschäftigt sein dürfen. Therapeutisch eingesetzt werden heute hauptsächlich Cotrimoxazol, Ampicillin und Gyrasehemmer, wobei die Antibiotika das Auftreten von Dauer ausscheidern nicht verhindern. Eine Chemoprophylaxe mit nicht resorbierbaren Antibiotika kann bei vorübergehendem Aufenthalt in einem Endemiegebiet erwogen werden.

Zur aktiven Immunisierung gegen Typhus abdominalis werden in Deutschland zwei verschiedene Vakzinen eingesetzt, zum einen ein attenuierter Lebendimpfstoff, zum anderen ein Komponentenimpfstoff mit Vi-Kapselpolysaccharid als antigen wirksamer Struktur. Der am Schweizerischen Serum- und Impfinstitut in Bern entwickelte S.typhi-Stamm Ty21a zeigte in Feldversuchen gute Verträglichkeit, die Schutzrate beträgt nach je einer oralen Impfdosis von mindestens einer Milliarde Impfkeime an den Tagen 1,3 und 5 ca. 70%. Die Schutzwirkung setzt ca. 10 Tage nach Abschluß der Impfung ein und hält für ca. ein Jahr an, bei erneuter Expositionsgefahr und länger als einem Jahr zurückliegender Impfung sollte die Auffrischung nach dem gleichen Schema durchgeführt werden.

Der in Frankreich entwickelte Komponentenimpfstoff aus dem Vi- Kapselpolysaccharid hat Eigenschaften, die ihn besonders für den Einsatz in Entwicklungsländern geeignet erscheinen lassen. Er ist relativ unempfindlich gegen

Schwächen der Kühlkette, er kann in einer einzigen Impfdosis von 25µg intramuskulär verabreicht werden und die Schutzraten betragen ca. 75% (105). Reisende zu endemischen S.typhi-Regionen, Personen mit möglicher beruflicher Exposition (mikrobiologische Labors) und Personen, die zusammen mit einem Dauerausscheider leben, stellen den Kreis dar, bei dem eine Impfung indiziert ist.

Zur normalen Impfreaktion der Typhus-Impfung mit parenteralem Vi-Kapselantigen-Impfstoff gehören systemische Reaktionen mit Fieber, Lymphknotenschwellungen, Kopfschmerzen und gastrointestinalen Symptomen, die innerhalb von wenigen Tagen spontan zurückgehen. In seltenen Fällen treten Lokalreaktionen auf. Impfkomplicationen sind bislang nicht bekannt. Nach Anwendung des oralen, attenuierten Impfstoffes kommt es gelegentlich zu grippeartigen Allgemeinreaktionen, die ein bis zwei Tage p.v. auftreten und in seltenen Fällen von einem Exanthem begleitet werden. Auch Diarrhoen unterschiedlicher Schweregrade treten auf. Weitere Impfkomplicationen sind bislang nicht bekannt. Nach alleiniger Typhus-Impfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 83 UAW-Verdachtsfallberichte vor, die im PEI-UAW-PROFIL 23 dargestellt sind. Hierin wurden die orale und die parenterale Typhusimpfung zusammengefaßt.

7.20 Varizellen (Windpocken)

Erreger ist das Varizella-Zoster-Virus (VZV), ein zur Herpesgruppe gehöriges DNA-Virus mit typischem ikosaedrischem Aufbau. VZV ist weltweit verbreitet und liegt als einheitlicher Serotyp vor. An der Außenwelt ist das Virus nicht sehr resistent und verliert innerhalb weniger Tage seine Infektiosität, eine Temperatur von 60° für 30 min führt zur sicheren Inaktivierung. Das Erregerreservoir bildet der infizierte Mensch, wobei VZV in Spinalganglien lebenslang persistieren kann. Die Übertragung geschieht hauptsächlich durch direkten Kontakt mit Varizellen- oder Zoster-effloreszenzen, wobei der aerogene Ansteckungsweg durch "fliegende Infektion" der Krankheit im deutschsprachigen Raum ihren Namen verlieh. Windpocken sind eine klassische Kinderkrankheit mit einem hohen Kontagionsindex von über 90% und einer langanhaltenden postinfektiösen Immunität. In Deutschland erkranken demzufolge ca. 90% der Kinder vor dem 14. Lebensjahr, die Rate seronegativer junger Erwachsener wird auf etwa 5% bis 6% geschätzt (106). Die Inkubationszeit der Varizellen beträgt in der Regel 14 bis 16 Tage, wobei die Patienten ca. 1 bis 2 Tage vor Ausbruch des Exanthems infektiös werden und dies bis zum 5. bis 10. Exanthemtag bleiben. Die Eintrittspforte wird von den Konjunktiven und den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes gebildet, hier kommt es nach der Infektion auch zur ersten, lokalen Phase der Virusvermehrung mit einer um den 6. postinfektiösen Tag folgenden Virämie. Nach einer zweiten, generalisierten Vermehrungsphase kommt es dann nach Ablauf der Inkubation nach kurzem, uncharakteristischem Prodromalstadium zum typischen Varizellenexanthem. Zunächst entstehen hierbei stecknadelkopfgroße, rötliche Flecken, die sich innerhalb von Stunden zu Papeln und bis zu linsengroßen, einkammerigen Bläschen umbilden. Die Windpocken beginnen im Bereich des Kopfes und danach auch auf Rumpf, Extremitäten und Schleimhäute überzugehen. Typischerweise findet man Effloreszenzen aller Stadien nebeneinander ("Sternenhimmel"), was die rein klinische Diagnosestellung in den meisten Fällen erlaubt. In Zweifelsfällen beweisend für eine frische Varizelleninfektion ist ein zweifacher Titeranstieg der spezifischen IgG-Antikörper oder ein Nachweis spezifischer IgM-Antikörper. Die fast immer blande verlaufende Erkrankung dauert durchschnittlich 8 bis 10 Tage, wobei die verschorften Effloreszenzen ohne Narbenbildung abheilen. Die bei immunologisch gesunden Kindern auftretenden Komplikationen bestehen

meist aus bakteriell superinfizierten Kratzdefekten, selten kommt es zur Zerebellitis (Häufigkeit ca. 1:4000) und Enzephalitis (1:35000), wobei der immunsuppressive Effekt jeder Herpes-Virus-Infektion auch für die Entstehung von Pneumonien und Otitiden eine Rolle spielt.

Im Mutterleib kann bei einer Varizelleninfektion bis zum 5. Schwangerschaftsmonat ein konnatales Varizellensyndrom mit Mißbildungen des Kindes auftreten, die Wahrscheinlichkeit eines Defektes liegt bei ca. 1,6% (107). Erfolgt eine akute Windpockenerkrankung im Zeitraum von 4 Tagen prä- bzw. 2 Tagen postpartal, kann es beim Neugeborenen zum meist schweren Bild der neonatalen Varizellen kommen, wobei die Letalität hier bis zu 35% beträgt.

Das höchste Risiko, durch VZV schwer zu erkranken, besteht für Kinder mit kongenitaler oder erworbener Immundefizienz. Gerade in onkologisch-pädiatrischen Abteilungen mit zytostatisch vorbehandelten Kindern sind die Varizellen gefürchtet, da die Krankheit für dieses Patientenkollektiv meist klinisch schwer mit Letalitätsraten von bis zu 30 % verläuft. Zoster (Gürtelrose) tritt bei endogener Reaktivierung des im Spinalganglion persistierenden VZV bei reduzierter zellulärer Immunität oder Einwirkung unspezifischer Noxen auf, wobei die Erkrankung meist auf das Ausbreitungsgebiet eines Spinalnerven beschränkt bleibt. Sie beginnt mit Fieber und Schmerzen im betroffenen Segment, danach finden sich bläschenförmige Effloreszenzen und eine meist äußerst schmerzhafte und hartnäckige Neuralgie. Therapeutisch werden bei schweren Varizellenverläufen systemische Virostatika und Varizellenhyperimmunglobulin eingesetzt.

Der zur Varizellenprophylaxe in Deutschland seit 1985 eingesetzte Impfstoff enthält attenuierte, vermehrungsfähige Impfviren des Stammes OKA in einer Dosierung von mindestens 2000 plaquebildenden Einheiten (PFU) pro Impfdosis, die in humanen diploiden Zellkulturen vermehrt werden. Dieses Impfvirus geht auf ein Isolat des Japaners TAKAHASHI zurück, der es 1970 aus dem Bläscheninhalt eines Jungen namens OKA anzüchtete (108). Dieser Lebendimpfstoff wurde primär für immungeschwächte Kinder entwickelt, ein bisher einmaliges Ereignis, da Lebendimpfstoffe ansonsten bei Immundefekten kontraindiziert sind. Außerdem ist es der erste zugelassene Impfstoff gegen ein Virus der Herpesgruppe, wobei eine Persistenz der Impfviren anzunehmen ist.

Die STIKO empfiehlt die Varizellenimpfung als Indikationsimpfung allen Patienten, für die eine Windpockeninfektion ein besonderes Risiko darstellt (im-

mundefizienten Kindern, Patienten mit Leukämie, geplanter Organtransplantation usw.), die Vakzine ist allerdings auch zur aktiven Immunisierung gesunder Kleinkinder zugelassen. Auch sollte das Personal auf kideronkologischen Abteilungen im Sinne einer Umgebungsprophylaxe geimpft werden. Die Impfung erfolgt durch eine subkutane Injektion, wobei die Serokonversionsrate bei intaktem Immunsystem bei über 95% liegt und die Schutzdauer mindestens 2 Jahre beträgt (109). Das Ansprechen auf die Impfung ist bei immunsupprimierten Patienten erfahrungsgemäß schlechter, weshalb in diesen Fällen eine Kontrolle des Impferfolges und eine Überwachung des spezifischen IgG-Antikörperspiegels erforderlich ist. Die passive Immunisierung mit Immunglobulin wird bei ungeimpften, immunsupprimierten Kindern, bei seronegativen Schwangeren und Frühgeborenen durchgeführt. Meist bei Risikopatienten (Leukämiepatienten, andere maligne Erkrankungen) kann die Lebendimpfung zu einer abgeschwächten Varizelleninfektion führen, die in der Regel aus Fieber und einem Exanthem besteht. Lokalreaktionen sind selten und treten meist bei der Impfung Erwachsener auf. In Einzelfällen wurden Thrombozytopenien, Enzephalitiden und Zoster-Erkrankungen (134) beschrieben. Nach alleiniger Varizellen-Impfung liegen dem Paul-Ehrlich-Institut aus der Spontanerfassung im Untersuchungszeitraum 1987 bis 1995 lediglich 3 UAW-Verdachtsfallberichte vor, weshalb die Darstellung im PEI-UAW-PROFIL nicht sinnvoll erschien.

7.21 PEI-Profile der Impfstoffkombinationen

Für folgende Kombinationsimpfstoffe / Impfstoffkombinationen wurden eigene PEI-UAW-Profile erstellt: DT-Impfstoff, DPT-Impfstoff, DT-Impfstoff / OPV, DPT-Impfstoff / OPV, DPT-Impfstoff / Hib-Impfstoff, DT-Impfstoff / Hib-Impfstoff / OPV, DPT-Impfstoff / Hib-Impfstoff / OPV, Hib-Impfstoff / MMR-Impfstoff, MM-Impfstoff, MMR-Impfstoff und Td-Impfstoff. Die dem Paul-Ehrlich-Institut zu diesen Kombinationsimpfstoffen / Impfstoffkombinationen vorliegenden UAW-Verdachtsfallzahlen und deren Darstellung im PEI-UAW-PROFIL aus dem Zeitraum 1987 bis 1995 sind der folgenden Tabelle zu entnehmen :

Kombinationsimpfstoffe / Impfstoff- kombinationen	PEI-UAW- PROFIL	UAW-Verdachtsfäl- le
DT-Impfstoff	24	498
DPT-Impfstoff	25	268
DT-Impfstoff / OPV	26	58
DPT-Impfstoff / OPV	27	26
DT-Impfstoff / Hib-Impfstoff / OPV	28	17
DPT-Impfstoff / Hib-Impfstoff	29	98
DPT-Impfstoff / Hib-Impfstoff / OPV	30	110
Hib-Impfstoff / MMR-Impfstoff	31	17
MM-Impfstoff	32	270
MMR-Impfstoff	33	751
Td-Impfstoff	34	221
Andere Kombinationsimpfstoffe / Impfstoff- kombinationen	35	159

Weitere Kombinationsimpfungen wurden zum PEI-UAW-Profil "spezielle Kombinationsimpfungen" zusammengefaßt, da aufgrund der zu kleinen Fallberichts- zahlen die Erstellung einzelner Darstellungen nicht sinnvoll erschien.

7.22 Die PEI-Gesamtprofile

Die Ergebnisse der einzelnen Risikoprofile wurden nun nochmals zu Gruppen zusammengefaßt. Das PEI-UAW-Profil 36 zeigt die Summation aller attenuierten Impfstoffe und im PEI-UAW-Profil 37 sind alle inaktivierten Vakzinen dargestellt. Zuletzt wurde mit PEI-UAW-Profil 38 ein Impfstoff-Gesamtprofil erstellt, in dem alle im Zeitraum von 1987 bis 1995 dem PEI gemeldeten UAW-Verdachtsfälle nach Impfstoffanwendung integriert wurden.

Auffällig erscheint in diesen Darstellungen die Tatsache, daß nach den Allgemeinreaktionen (Fieber, allergische Reaktionen) Symptome seitens des Nervensystems an zweiter Stelle rangieren.

8. Beispiele aktueller Diskussionen

8.1 Plötzlicher Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) als UAW-Verdachtsfallmeldung nach Impfungen

Ein anschauliches Beispiel für die Abläufe im Falle eines vermuteten schweren Arzneimittelrisikos stellt das SIDS im zeitlichen Zusammenhang mit verschiedenen Impfungen dar. Die Spontanerfassung als Instrument der Signalgenerierung lieferte diesbezüglich immer wieder Verdachtsfallberichte im Sinne von Adverse Events. Schon im Jahre 1933 wurden vom staatlichen Seruminstitut in Kopenhagen, Dänemark, erstmalig zwei Todesfälle innerhalb von 48 Stunden nach Anwendung einer Pertussis-Ganzkeim-Vakzine beschrieben (111). 1979 wurden vom Tennessee Department of Health vier Fälle von plötzlichem Kindstod berichtet, die alle innerhalb von 24 Stunden nach DPT-Impfung mit der gleichen Impfstoffcharge aufgetreten waren, wobei die nochmalige Überprüfung der Charge keine Auffälligkeiten zeigte (139, 140). Berichtet wurde auch von 5 bzw. 10 Monate alten Zwillingenspaaren, die innerhalb von 3 bis 24 nach DPT-Impfung verstarben (141,142). Diese und weitere Verdachtsfallberichte machten epidemiologische Studien zur Untersuchung eines eventuellen kausalen Zusammenhanges zwischen den durchgeführten Impfungen und dem SIDS erforderlich.

Die heute gültige Definition des "Sudden Infant Death Syndrome", abgekürzt "SIDS", geht zurück auf die "2nd International Conference on Causes of Sudden Death in Infants" in Seattle, USA, im Jahre 1969. Damals definierten Bergman et al. jeden plötzlichen und unerwarteten Todesfall im Säuglings- und Kleinkindalter, bei dem durch eine Sektion eine andere Todesursache ausgeschlossen ist, als SIDS. Das SIDS stellt in Industriestaaten die häufigste Todesursache zwischen vollendetem ersten Lebensmonat und vollendetem ersten Lebensjahr dar. Die Häufigkeitsverteilung hat ihr Maximum im zweiten bis dritten Lebensmonat, 80 bis 90 % der Fälle treten vor Abschluß des sechsten Lebensmonats auf. Weltweit wird die Häufigkeit des SIDS mit 0,3 bis 5,2 Fälle auf 1000 Lebendgeborene angegeben (110), wobei der Durchschnittswert bei 2 Fällen auf 1000 Lebendgeborene liegt. In den Jahren 1978 bis 1988 starben in der BRD jährlich etwa 1000 bis 1500 Kinder an SIDS. Die Ätiologie des SIDS ist bislang unklar, wahrscheinlich ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Gerichtsmediziner und Pathologen finden bei SIDS-Opfern immer wieder banale Infekte der oberen Luftwege, wobei diese Koinzidenz sicher nicht das SIDS pathogenetisch erklärt. Eine familiäre Häufung des SIDS ist beschrieben, das Risiko steigt bei einem SIDS-Fall für Geschwister um den Faktor 3 bis 5. Frühgeborene und Kinder mit einer intrauterinen Dystrophie sind 4 mal häufiger, Säuglinge mit anderen perinatalen Risikofaktoren u.U. bis zu 10 mal häufiger Opfer eines SIDS. Deskriptiv ermittelte materne Risikofaktoren sind Rauchen in der Schwangerschaft, junges Alter und niedriges Ausbildungsniveau. Treten während des Schlafes prolongierte Perioden von Apnoe, Bradykardie und Tonusverlust auf, so spricht man von einem "Near Miss Event". Auch hierbei erhöht sich das Risiko für ein SIDS. Die Hypothese scheint deshalb berechtigt, daß zwischen den Schlafapnoen (die bei jedem Kind vorkommen), den prolongierten Schlafapnoen im Sinne eines "Near Miss Event" und dem SIDS ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht. Als Ursache der Apnoe-Anfälle werden Entwicklungsverzögerungen in den für Atmung und Muskeltonus zuständigen Neuronenverbänden der Formatio Retikularis diskutiert. Aufgrund des vorgegebenen zeitlichen Zusammenhanges des SIDS (80% bis 90 % der Fälle treten innerhalb der ersten 6 Lebensmonate auf) und der ersten DPT-Hib-Impfung nach Vollendung des dritten Lebensmonates ergeben sich statistisch zwangsläufig Konstellationen, in denen beide Ereignisse im engen zeitlichen Zusammenhang auftreten. Für die USA ergibt sich z.B. rein

rechnerisch ein zu erwartendes Auftreten des SIDS innerhalb von 24 Stunden nach erfolgter DPT-Impfung von 55 Fällen pro Jahr (112). Ein frühzeitig einsetzender Impfschutz ist gerade beim Keuchhusten besonders wichtig, da die Krankheit in den ersten Lebensmonaten klinisch die schwersten Verläufe und die höchsten Komplikationsraten zeigt.

Das Ziel der diesbezüglich durchgeführten kontrollierten epidemiologischen Studien war es nun, einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen einer Impfung und dem SIDS, wenn vorhanden, nachzuweisen oder auszuschließen. Insgesamt wurden hierzu 7 Studien unterschiedlichen Designs veröffentlicht. Zum einen handelte es sich um prospektive Kohortenstudien, wobei hier bei einer möglichst großen Zahl von Lebendgeborenen der Impfstatus dokumentiert und jeder Todesfall in einem definierten Zeitraum auf Vorliegen eines SIDS untersucht wurde. Aus den Häufigkeiten des Auftretens von SIDS-Fällen in der Gruppe der geimpften Kinder und der ungeimpften Kontrollgruppe errechnete sich nun das relative SIDS-Risiko. Aus dem Vergleich dieser Werte ergab sich die Möglichkeit, zur Frage einer eventuellen Korrelation zwischen Impfung und SIDS Stellung zu nehmen. Der zweite Studienansatz basierte auf retrospektiven Fall-Kontrollen, wobei hierzu in einem festgelegten Zeitraum alle SIDS-Fälle erfaßt und mit einer Kontrollgruppe im Hinblick auf potentielle Risikofaktoren (wie z.B. Impfungen) verglichen wurden. Die bis heute größte und aussagekräftigste diesbezügliche Studie ist die "NICHD SIDS Cooperative Epidemiologic Study" von Hoffman et.al. aus dem Jahre 1987, die in den USA realisiert wurde (s.u.). Im folgenden sind die o.g. Studien aufgelistet (113) :

Referenz	Design	Jahr	Teilnehmer	Land
Taylor & Emery	Case-Control	1982	ca. 30.000	England
Hoffman et al.	Case-Control	1987	347.000	USA
Pollock et al.	Cohort	1984	10.028	England
Solberg	Case-Control	1985	161.379	Norwegen
Walker et al.	Case-Control	1987	26.500	USA
Griffin et al.	Cohort	1988	ca.130.000	USA
Bouvier-Colle et al.	Case-Control	1989	522	Frankreich

Zum Ergebnis der Studien läßt sich zusammenfassend sagen, daß in keiner Studie eine erhöhte Häufigkeit des SIDS nach DPT-Impfung zu erkennen war. Die Arbeiten von Hoffman et al. und Walker et al. zeigten sogar ein verringertes relatives Risiko geimpfter Kinder für SIDS. Die französische Studie von Bouvier-Colle et al. wurde von Januar bis März 1986 initiiert, nachdem in Frankreich zuvor aus der Spontanerfassung 5 SIDS-Fälle innerhalb einer Woche nach DPT-Impfung gemeldet worden waren. Verglichen wurden hierbei 152 SIDS-Fälle mit 173 Todesfällen aus anderen Ursachen und 197 gesunden Kindern. Aufgrund der geringen Fallzahlen erscheint die Aussagekraft dieser Studie allerdings begrenzt (143). Auch eine Meta-Analyse aller 7 Studien ergab kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das SIDS in der Folge von DPT-Impfungen.

Das Paul-Ehrlich-Institut versucht seit 1993 durch einen speziell entwickelten Fragebogen, jeden aus Deutschland gemeldeten SIDS-Verdachtsfall nach Impfungen möglichst genau zu erfassen und potentielle Risiken zu erkennen.

Gemeldet wurden dem PEI in den Jahren 1987 bis 1995 aus Deutschland im Rahmen der Spontanerfassung insgesamt 30 UAW-Verdachtsfälle von SIDS nach Anwendung von Impfstoffen, in 18 Fällen war eine Pertussisimpfung beteiligt. Die durchgeführte Bewertung der Verdachtsfälle im Hinblick auf einen möglichen kausalen Zusammenhang erfolgte nach den Kriterien für UAW-Meldungen der WHO. In keinem der Fälle wurde vom Bewerter ein möglicher Zusammenhang gesehen.

Übersicht der beim Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten UAW-Verdachtsfälle von SIDS (In der Tabelle sind nur Fallmeldungen aus Deutschland berücksichtigt).

Jahr	Alle Impfstoffe	Pertussis-Impfung
1987	6	4
1988	5	2
1989	0	0
1990	3	1
1991	4	1
1992	1	0
1993	4	4
1994	3	2
1995	4	4
	Gesamt	Gesamt
	30	18

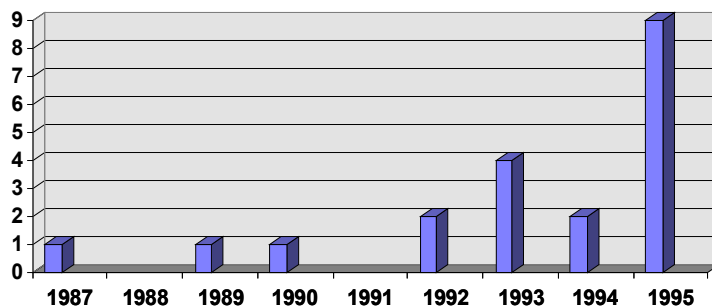
Die Pertussis-Impfung wurde ab 1975 von der STIKO nur noch indiziert für Säuglinge mit besonderem Risiko (Gemeinschaftseinrichtungen, ungünstige soziale Verhältnisse) empfohlen. Der Grund für diese Einschränkung waren Meldungen über postvaksinale Enzephalopathien. In neueren epidemiologischen Studien konnte allerdings keine Häufung von Enzephalitiden oder Enzephalopathien nach Anwendung von Pertussis-Impfstoff nachgewiesen werden (114). Deshalb wurde im Jahre 1991 von der STIKO empfohlen, in Anbetracht der epidemiologischen Pertussis-Situation in Deutschland und der Schwere des klinischen Verlaufes einer Pertussis-Erkrankung wieder die Grundimmunisierung der Säuglinge und Kleinkinder zum frühestmöglichen Zeitpunkt, d.h.unmittelbar nach Vollendung des 2. Lebensmonats, zu beginnen und zeitgerecht fortzuführen.

Hierzu können inaktivierte Ganzkeimimpfstoffe oder auch die neueren azellulären Vakzinen, die zu weniger Lokal- u. Fieberreaktionen führen, verwendet werden. Nach Wiedereinführung der Pertussis-Impfempfehlung 1991 kam es zu keinem Anstieg der Meldehäufigkeit von SIDS-Verdachtsfällen nach Anwendung von Pertussis-Impfstoff, obwohl davon auszugehen ist, daß die Zahl der durchgeführten Impfungen deutlich anstieg. Für die Relation von Nutzen und Risiko ergeben sich aus den oben aufgeführten epidemiologischen Studien und auch aus den Daten des Paul-Ehrlich-Institutes keine Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen, auch der gegen Pertussis, und dem Auftreten des SIDS.

Gegenwärtig wird im Paul-Ehrlich-Institut über die Realisierung eines nationalen Erfassungssystems für SIDS-Fälle diskutiert, um die epidemiologische Datenlage zu verbessern. In Kooperation mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) könnten Fälle von plötzlichem Kindstod, in denen eine Hospitalisierung erfolgte, registriert und zur Erstellung von Fall-Kontroll-Studien herangezogen werden.

8.2 Entzündliche Erkrankungen des peripheren Nervensystems (speziell Guillain-Barré-Syndrom) nach FSME-Impfung.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind in den Jahren 1987 bis 1995 insgesamt 20 Fälle von Guillain-Barré-Syndromen nach FSME-Impfung aus der Spontanerfassung berichtet worden. Der Fall einer schweren Myelitis mit radikulärer Beteiligung und spastischer Tetraparese (als Ausdruck der in diesem Falle hauptsächlich zentralnervös lokalisierten Schädigung) wurde nach weitestgehendem Ausschluß anderer Ursachen veröffentlicht (120). Ebenfalls veröffentlicht wurde der Fall einer 22-jährigen Patientin, die 3 Tage nach der FSME-Erstimpfung eine postvakzinale Schwerpunktneuritis mit Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickelte (121). Im Rahmen eines Expertengesprächs zur Problematik neurologischer UAW nach FSME-Impfung im Paul-Ehrlich-Institut im Jahre 1989 wurde dieser Fall ebenfalls begutachtet und von den Experten mit "gesicherter Kausalzusammenhang" bis "möglicher Kausalzusammenhang" bewertet. Die Verteilung der Anzahl der Verdachtsfallberichte auf die Jahre 1987 bis 1995 bezüglich des Auftretens des GBS zeigt die folgende Abbildung :



Ein großes Problem für die Risikoerfassung ergab sich aus der Tatsache, daß zu der Fragestellung eines möglichen kausalen Zusammenhanges zwischen der FSME-Impfung und dem GBS keine kontrollierten epidemiologischen Studien vorliegen. Daher mußten hier aus den Spontanerfassungsdaten Rückschlüsse auf ein möglicherweise vorhandenes Risikopotential abgeleitet werden. Die berichteten UAW-Verdachtsfälle wurden zunächst in einer ausführlichen Einzelfallanalyse bewertet und nach den Kriterien der WHO klassifiziert. Im Rahmen dieser Analyse wurde die gestellte Diagnose anhand der Kriterien von Ashbury und Cornblath (s.u.) kritisch überprüft. Allen Formen der postvakzinalen Entzündung von peripheren Nerven ist eine Beteiligung der Myelin-

scheiden gemeinsam , die durch perivenöse, vorwiegend mononukleäre Zellinfiltrate segmental zerstört werden. Vermutlich werden diese entzündlichen Läsionen durch ein immunpathologisches Geschehen hervorgerufen. Im Vordergrund der pathophysiologischen Erwägungen steht zur Zeit eine T-Zell-vermittelte Autoaggression, die möglicherweise durch Ablagerung von Immunkomplexen und / oder primäre Antigengemeinschaft zwischen Markscheidenproteinen und Antigenstrukturen des auslösenden Agens zustande kommt. Die Verteilung der Entmarkungsherde ist variabel über den gesamten Nervenverlauf verteilt, die Leitgeschwindigkeit eines betroffenen Nerven erheblich reduziert. Je nach Zugehörigkeit der befallenen Nervenfasern kann die klinische Symptomatik Parästhesien, sensible und / oder motorische Ausfälle unterschiedlichen Schweregrades beinhalten. Der Verlauf kann von Mononeuritiden über Polyneuritiden bis hin zum Vollbild eines akuten Guillain-Barré-Syndromes (GBS) gehen. Hierzu gehören die klinischen Symptome einer rasch aufsteigenden Lähmung mit symmetrischem Verteilungsmuster, Atemlähmung, Tetraparese und Beteiligung multipler Hirnnerven. Das akute GBS stellt demnach eine lebensbedrohliche Situation dar, die oftmals eine intensivmedizinische Behandlung mit maschineller Beatmung des Patienten über mehrere Wochen erfordert. Eine Respiratortherapie wird im Verlauf eines akuten GBS in ca. 30% aller Fälle erforderlich. Die Mortalität des GBS liegt derzeit bei unter 5%, die Häufigkeit für persistierende neurologische Defizite wird mit ca. 15% bis 20% angegeben. Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang auch noch die serogenetische Polyneuritis vom Typ Lhermitte, wobei hierbei ein umschriebenes Polyneuropathie-Syndrom im (meist rechten) Schulter-Arm-Bereich mit heftigen Schmerzen und motorischen Ausfällen im Mittelpunkt steht. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist nicht letztlich geklärt und erscheint uneinheitlich. In über der Hälfte aller Fälle von akutem GBS geht der neurologischen Symptomatik eines der folgenden Ereignisse im Abstand von 1 bis 4 Wochen voraus:

- Mechanische Einwirkungen (Trauma, chron. Belastungen)
- Psych. Belastungen, Streß
- Infektionskrankheiten (Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, Epstein-Barr-Virus, Vaccinia-Virus, HIV-Virus)
- Inkorporation von (artfremdem) Eiweiß

- Immunmodulierende Faktoren (Suppression, Lymphome, Impfungen)

Den größten Anteil haben hier die Infektionen (Campylobacter jejuni), in allen übrigen Fällen bleibt die Anamnese unauffällig.

Zum Verlauf ist anzumerken, daß nach akutem Beginn das Maximalstadium der Symptomatik nach ca. 2-3 Wochen erreicht ist und sich die nervalen Ausfälle meist in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens wieder zurückbilden.

Bleibende neurologische Defizite sind überwiegend nach axonaler Nervenschädigung beschrieben worden, wobei nach Ablauf von 3 Jahren im allgemeinen mit keiner weiteren Besserung des Zustandes zu rechnen ist.

Die Epidemiologie nennt eine weltweite Häufigkeit für das GBS von 1-2 Fällen pro 100.000 Personen und Jahr, wobei alle Altersgruppen betroffen sind, keine Geschlechtsdifferenz in der Häufigkeit des Auftretens und keine jahreszeitlichen Schwankungen registriert wurden. Eine Häufung von GBS-Fällen fand man in den Jahren 1976 / 1977 in den USA im Anschluß an eine Massenimmunisierungskampagne gegen Schweine-Influenza. Hierbei wurden ca. 40 Millionen Menschen geimpft und die Inzidenz des GBS stieg im Zeitraum von 6 Wochen p.v. auf ca. 6 Fälle/100.000/Jahr (115).

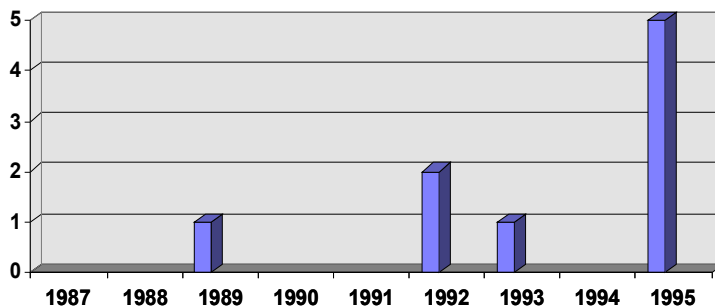
Epidemiologische Studien aus Finland zeigten einen Anstieg der Inzidenz des akuten GBS nach einer Massenimmunisierungskampagne mit oraler Polio-Vakzine, so daß hier zunächst ein kausaler Zusammenhang zwischen der erfolgten OPV-Impfung und dem GBS angenommen wurde (116, 117). Eine weitere, zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Untersuchung der z.T. gleichen Autoren konnte keine Korrelation zwischen oraler Polioimpfung und der Häufigkeit des GBS mehr nachweisen (135). Hierdurch wird demonstriert, daß bei allen epidemiologischen Daten auch spontane Schwankungen in der Inzidenz einer bestimmten Erkrankung zu Fehlinterpretationen führen können.

Auch nach Applikation von Tetanustoxoid wird aufgrund von Einzelfallberichten ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines akuten GBS angenommen, wobei die grundsätzliche biologische Plausibilität für jeden inaktivierten oder attenuierten Impfstoff zur Auslösung postuliert wird (118).

Die diagnostischen Kriterien, die zur Diagnose eines GBS berechtigen, wurden 1990 von Asbury und Cornblath zusammengestellt und beinhalten klinisch-neurologische Befunde (u.a. Hypo-bzw. Areflexie), Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit und Liquorbefunde (erhöhtes Eiweiß bei normaler Zellzahl).

Zur Beurteilung des kausalen Zusammenhanges zwischen einer durchgeführten Impfung und dem Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung des peripheren Nervensystems (PNS) muß zunächst der als plausibel geltende zeitliche Rahmen zwischen Impfung und UAW definiert werden. Da die Ursache des GBS nach heutigem Kenntnisstand in einer Immunreaktion vom verzögerten Typ zu sehen ist, kann das plausible Zeitintervall auf minimal 5 Tage und maximal 6 Wochen begrenzt werden (119).

Nach Abschluß der Einzelfallanalyse der aus der Spontanerfassung gemeldeten GBS-Verdachtsfälle nach FSME-Impfung ergab sich nun für den Zeitraum 1987 bis 1995 folgendes Bild, wenn nur die nach WHO-Kriterien mit "möglichem" oder "wahrscheinlichem" Kausalzusammenhang klassifizierten Verdachtsfälle dargestellt werden :



Im Sinne einer Generierung von Risikosignalen durch die Spontanerfassung erscheint das Jahr 1995 mit 5 gemeldeten GBS- Fällen , die als mögliche Ursache der Symptomatik in Frage kamen, auffällig. Alle 5 Verdachtsfälle stammten aus Deutschland. In 4 der 5 Kasuistiken wurde das Präparat FSME-Immun und einmal das Präparat ENCEPUR appliziert.

Die bereits genannte Inzidenz des spontan auftretenden Guillain -Barre-Syndroms liegt bei 1-2 Fällen / 100.000 Personen / Jahr. Dies entspricht für den Zeitraum von ca. 5 Wochen (plausibles Zeitintervall für ein durch eine Impfung ausgelöstes GBS) einer Inzidenz von 1-2 GBS-Fällen auf 1 Million Personen. Die folgende Modellrechnung soll nun veranschaulichen, ob sich tatsächlich Hinweise auf ein Arzneimittelrisiko aus den Spontanerfassungsdaten ableiten lassen. Im Jahr 1995 wurden in Deutschland nach Angaben des Herstellers 2,88 Millionen Dosen verkauft. Einschränkung sei hierzu angemerkt, daß im Rahmen des Grundimmunisierungsschemas einem Patienten 3 Impfstoffdosen innerhalb eines Jahres appliziert werden und das auch wahrscheinlich nicht alle

verkauften Dosen zur Anwendung kamen. Im weiteren Verlauf der Rechnung soll daher von ca. 2 Millionen tatsächlich mit FSME-Immun Geimpften im Jahr 1995 ausgegangen werden. Somit ergibt sich für den Zeitraum von 5 Wochen p.v. eine zu erwartende spontane Häufigkeit des GBS von 2 bis 4 Fällen, wobei genau diese Anzahl von 4 plausiblen Verdachtsfällen tatsächlich durch die Spontanerfassung registriert wurde.

Analog hierzu ist das Jahr 1992 zu bewerten. Bei 1,75 Millionen verkaufter Impfdosen ist von ca. einer Million tatsächlich Geimpfter auszugehen. Zu erwarten sind daher 1-2 GBS-Fälle im o.g. Zeitintervall und die Spontanerfassung liefert aus diesem Jahr 2 plausible Verdachtsfallberichte.

Ein wichtiger Punkt im Sinne der Risikobewertung ist nun die Tatsache, daß die Spontanerfassung niemals alle UAW erfassen kann und die Rate des Underreporting wahrscheinlich die der gemeldeten UAW deutlich übersteigt. Für den Impfstoff FSME-Immun ist nach dieser Analyse der Spontanerfassungsdaten von 1992 und 1995 ein erhöhtes Risiko gegeben, im Zeitraum von 5 Tagen bis zu 6 Wochen nach Impfung an einem Guillain-Barré-Syndrom zu erkranken. Eine Quantifizierung dieses erhöhten Risikos ist abhängig von der Anzahl der nicht gemeldeten Verdachtsfälle, deren Zahl äußerst schwierig einzuschätzen ist und daher hier unterbleiben soll. Epidemiologische Studien sollten zur weiteren Klärung erwogen werden. Die folgende Abbildung verdeutlicht den Ablauf der Risikobewertung mit Daten der Spontanerfassung.

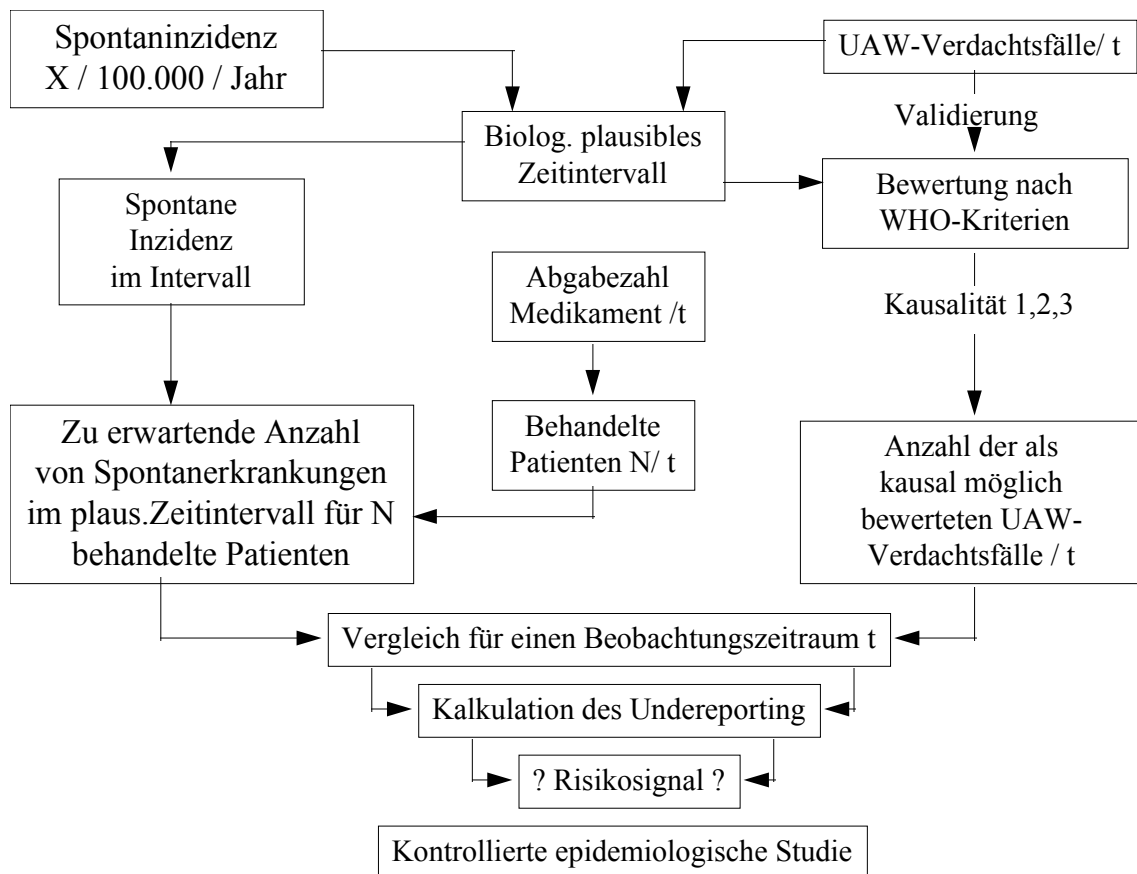


Abb. zu 8.2 : Signalgenerierung zur Erkennung von Arzneimittelrisiken durch die Spontanerfassung.

9. Diskussion

Diese abschließende Diskussion soll zunächst eine Bestandsaufnahme der heutigen UAW- Meldepraxis in Deutschland nach Anwendung von Impfstoffen leisten und, davon ausgehend, Möglichkeiten der Optimierung aufzeigen, wie sie zum Teil in anderen Ländern bereits in die Erfassungs- und Bewertungsroutine integriert sind. Eigständige Programme zum Impfstoffmonitoring existieren beispielsweise in den USA (VEARS), in Großbritannien (Yellow Card), Kanada (IMPACT), Dänemark, den Niederlanden und der Schweiz, aber auch in Entwicklungsländern wie Brasilien oder Indien. Auch die WHO empfiehlt im Rahmen des erweiterten Impfprogrammes (EPI) den Aufbau entsprechender Überwachungsprogramme (137).

9.1 Aktuelle Situation der Überwachung von UAW nach Impfungen in Deutschland.

Der Stand der Risikoerfassung bei der Anwendung von Impfstoffen im Paul-Ehrlich-Institut als zuständiger Bundesoberbehörde soll zunächst noch einmal kurz zusammengefaßt werden. Die Grundlage bildet ein passives Spontanerfassungssystem, wobei der Überwachungsbehörde die Aufgabe der Sammlung, Speicherung und Bewertung von ihr zur Kenntnis gebrachten unerwünschten Ereignissen obliegt. Die UAW-Verdachtsfälle nach Impfungen werden spontan von Ärzten an den Hersteller, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) oder direkt an das PEI gemeldet, wobei der Schritt von der Beobachtung der unerwünschten Reaktion hin zur Meldung ein lediglich im Berufsrecht verankerter, letztendlich in das Belieben des jeweiligen Arztes gestellter ist und aus unterschiedlichsten Gründen vielfach einfach unterbleibt.

Eine im PEI eintreffende Verdachtsfallmeldung wird sofort von Ärzten begutachtet und der Eingang wird dem Meldenden schriftlich bestätigt. Zu den meisten Berichten mit unklarem kausalem Zusammenhang muß zusätzliche Information beim meldenden Arzt telefonisch oder schriftlich erfragt werden. Dieser Schritt der Informationsbeschaffung kann Tage bis Wochen in Anspruch nehmen, in Ausnahmefällen vergehen auch Jahre bis zum Eingang von Follow-up Berichten. Die Angaben zum Verdachtsfall werden in eine Fallberichtsliste eingetragen, für die eine im Paul-Ehrlich-Institut entwickelte Eingabemaske zur Verfügung steht. Dieses Programm erfüllt nicht alle Anforderungen an Datenbanken im Arzneimittelsicherheitsbereich, wie sie vom Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) für alle Mitgliedsstaaten der europäischen Gemeinschaft gefordert werden (122) und wird daher in naher Zukunft durch ein neues Datenbanksystem ersetzt. Die Eingabe aller Daten eines UAW-Verdachtsfallberichtes erfolgt derzeit in Freitextfelder, weshalb Schreibfehler oder unterschiedliche Schreibweisen einzelner Produktnamen oder medizinischer Begriffe zu großen Problemen beim Recherchieren führen. Eine wirksame Kontrollmöglichkeit zur Erkennung von doppelt oder dreifach eingegebenen Fallberichten ist nicht implementiert und systeminterne Plausibilitätsprüfungen auf der Eingabeebene fehlen. Die medizinischen Begriffe zur Umschreibung der aufgetretenen unerwünschten Reaktionen, der Grund- und Begleiterkrankungen und weiterer anamnestischer Daten werden uncodiert im Freitext eingegeben, was

einen Austausch dieser Daten mit anderen Behörden oder im Arzneimittelsicherheitsbereich tätigen Institutionen (wie z.B. der WHO) erschwert.

Die Bewertung der Verdachtsfälle wird durch Einzelfallanalyse unter möglicher on-line Zuhilfenahme medizinischer Datenbanken (u.a. MEDLINE, EMBASE) von Ärzten durchgeführt. Checklisten oder Algorithmen zur Standardisierung der Bewertungsabläufe sind momentan nicht in Gebrauch, wobei im Rahmen dieser Arbeit eine Checkliste für UAW-Verdachtsfälle nach Impfstoffanwendung konzipiert wurde. Im Falle komplexer Verdachtsfälle wird die Meinung unabhängiger Gutachter eingeholt, eventuell im Rahmen eines wissenschaftlichen Expertengesprächs.

Ergibt sich hieraus ein ersichtliches Arzneimittelrisiko, so werden die erforderlichen Maßnahmen im Rahmen des Stufenplanes eingeleitet, wobei durch das "Rapid Alert System" eine sofortige Unterrichtung gleichfalls betroffener europäischer Überwachungsbehörden per Telefax erfolgt. Auch hier wird durch die Einführung eines datenbankunterstützten elektronischen Systems zur Erstellung solcher Warnmeldungen (Urgent Message Application, UMA) der Datenaustausch zwischen nationalen Behörden und der EMEA beschleunigt und vereinfacht. Ein Vertreter des PEI nimmt im Zuge der europäischen Vereinigung auf dem Arzneimittelsektor regelmäßig an der "Pharmacovigilance Working Party" des CPMP in London teil, wobei hier aktuelle Fragen zur Arzneimittelsicherheit von Experten aller Mitgliedsstaaten der europäischen Gemeinschaft diskutiert werden.

9.2 Möglichkeiten zur Optimierung

Welche Möglichkeiten ergeben sich nun konkret zur Optimierung der in Deutschland für Impfstoffe angewendeten Arzneimittelüberwachungspraxis?

Aus den obigen Ausführungen wird ersichtlich, daß auf zwei Ebenen eine Reform der bisherigen Überwachungspraxis nach Impfstoffanwendung für dringend erforderlich erachtet werden muß :

- Politische Ebene zur Reform des Erfassungssystems.
- Technische Ebene zur Verbesserung der Datenerfassung und Auswertung.

Zunächst soll an dieser Stelle noch einmal daran erinnert werden, daß Impfungen in der überwiegenden Zahl Maßnahmen darstellen, die im öffentlichen Interesse liegen. Auch der ungeimpften Bevölkerung werden durch Unterbrechung von Infektketten oder gar Eradikation von Infektionserregern durch die Geimpften große Vorteile verschafft. Es muß daher ein vordringliches Ziel des öffentlichen Gesundheitsdienstes sein, nicht nur die Menschen zu Impfungen zu motivieren, sondern auch für die größtmögliche Sicherheit der zur Anwendung kommenden Impfstoffe Sorge zu tragen. Das Wissen um seltene und unerwartete UAW ist vor allem für neuentwickelte Impfstoffe und Impfstoffkombinationen unzureichend, da mit Abschluß der klinischen Prüfung nur ein Teil dessen bekannt sein kann, was tatsächlich in Einzelfällen möglich ist. Hier zeigt sich die politische Dimension des Problems, da einerseits eine möglichst hohe Durchimmunisierungsrate der Bevölkerung von staatlicher Seite erwünscht (und sinnvoll ist), andererseits aber keine gesetzliche Meldepflicht für UAW nach Impfstoffanwendung existiert. Die Berufsordnung für Ärzte enthält eine Meldepflicht für beobachtete UAW, wobei diese Meldepflicht keinen rechtswirksamen Status besitzt und auch keine verbindlichen Richtlinien hierzu existieren.

Der genaue Wortlaut in der Fassung der Bundesärztekammer lautet : " Der Arzt ist verpflichtet, ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekanntwerdende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen" (§30; Abs.7). Die Erinnerung an diese Meldepflicht im Interesse der Arzneimittelsicherheit sollte bei einem geschätzten Underreporting von 80%-90% auch im Interesse des Gesetzgebers liegen (138).

Hier ist sicherlich der Gesetzgeber gefordert, einen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit auf dem Impfstoffsektor zu leisten und über eine gesetzlich geregelte ärztliche Meldepflicht eine möglichst vollständige Erfassung auch seltener UAW zu gewährleisten. Eine solche Meldepflicht für UAW nach Impfungen vom impfenden Arzt direkt und ohne Umwege und Verzögerungen an die zuständige Behörde ist in den USA bereits mit dem Vaccine adverse event reporting system (VAERS) bereits realisiert.

Die für viele Impfungen aufgrund der epidemiologischen Entwicklungen einzelner Infektionskrankheiten (z.B. Diphtherie, Poliomyelitis, Tuberkulose) immer komplexer werdenden Nutzen / Risiko-Bewertungen bedürfen natürlich auch möglichst genauer Daten über ebensolche Entwicklungen. Hier leistet das

Robert-Koch-Institut in Berlin mit dem Aufbau einer infektionsepidemiologischen Surveillance in Deutschland derzeit einen wichtigen Beitrag (123).

9.2.1 Derzeitige Ansätze zur Optimierung des Erfassungssystems

Die Spontanerfassung ist die derzeit einzige und somit wichtigste Voraussetzung für die Erfassung von UAW nach Anwendung von Impfstoffen. Ihre Funktion als "Signalgenerator" wird sie auch in Zukunft weiterhin hohe Priorität genießen lassen, zumal sie einfach strukturiert ist und kostengünstig arbeitet. Die entscheidende Frage lautet daher, wie man das vereinheitlichen, präzisieren bzw. standardisieren und zum frühest möglichen Zeitpunkt wissenschaftlich absichern kann, was als "Arzneimittelrisiko" interpretiert werden muß und eine Überwachungsbehörde im Interesse der Patienten zum Handeln veranlassen sollte. Hier imponiert der Impfstoffsektor innerhalb des Arzneimittelmarktes zusätzlich als besonders sensibler Bereich, da ja keine schwere Erkrankung des Impflinges vorliegt, die die Indikation für eine medikamentöse Behandlung für den Arzt leicht begründbar macht. Die Abwägung von Nutzen und Risiko für jede Impfung muß unter Berücksichtigung der epidemiologischen Situation und der individuellen Vorgeschichte des Patienten immer wieder neu erfolgen, hier gibt es kein starr-schematisches Vorgehen und die Patienten erwarten von ihrem Arzt zurecht eine umfassende Information über Impfrisiken. Besonders hiervon betroffen sind die Indikationsimpfungen (z.B. FSME-Impfung, BCG-Impfung). Um diese optimale prävakzinale Aufklärung leisten zu können, bedarf es allerdings auch eines ständig auf aktuellstem Stand befindlichen Wissens um mögliche unerwünschte Reaktionen. Die Probleme der passiven Spontanerfassung wurden bereits ausführlich erläutert, erwähnt werden soll hier noch einmal das "Underreporting" (124,138). Notwendig erscheint hier, neben einer gesetzlichen UAW-Meldepflicht, eine Reform der eingesetzten Spontanerfassung im Sinne einer aktiveren Rolle der Überwachungsbehörde. Analog zum Modell des VAERS (Vaccine adverse event reporting system) in den USA sollte speziell für Impfstoffe ein UAW-Meldebogen konzipiert werden, der den Besonderheiten der Impfstoffanwendung Rechnung trägt. Hier sollte explizit nach der bisherigen Impfanamnese, nach familienanamnestischen Besonderheiten und der Chargennummer des verwendeten Impfstoffes gefragt werden. Schwerwiegende Verdachtsfälle mit möglichen Folgeschäden sollten durch die Behörde im weiteren Verlauf durch regelmäßigen Kontakt zum

meldenden Arzt überwacht und im Verlauf dokumentiert werden.

Weiterhin könnten bereits in Teilbereichen bestehende Überwachungssysteme durch intensive Zusammenarbeit auch für Arzneimittelsicherheitsbelange genutzt werden. So wurde beispielsweise von der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) ein bundesweites Meldepraxen (Sentinel)-System etabliert, das seit Gründung der AGI im Jahre 1992 nunmehr 650 Praxen aktiv in das Meldegeschehen integriert. Bei der Aquisition der beteiligten Arztpraxen wurde eine möglichst bevölkerungsbezogene Verteilung berücksichtigt, wobei die freiwillige und unentgeltliche Mitarbeit der Ärztinnen und Ärzte eine Selektion im Sinne eines überdurchschnittlichen Interesses für Fragen der Epidemiologie vermuten läßt. Dieses Sentinel-System soll in erster Linie epidemiologische Daten über die Influenza liefern, es werden aber auch alle Influenza- Impfungen erfaßt und somit erscheint hier eine aktive UAW-Erfassung möglich.

Ähnliche Möglichkeiten eröffnet auch das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) initiierte Projekt "Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Kinderarztpraxen", das vom Potsdam-Institut für Pharmakoepidemiologie durchgeführt wird. Auch hier werden mit einem Sentinel-System im Land Brandenburg systematisch pädiatrische Arzneiverordnungen überwacht, wobei nach ersten Auswertungen der Anteil der Impfungen an der Gesamtzahl der registrierten UAW bei 25% und somit hinter den Antibiotika an zweiter Stelle lag. Bei diesem Monitoring-Projekt wurden die Meldepraxen regelmäßig von ärztlichen Mitarbeitern des Potsdam-Institut für Pharmakoepidemiologie besucht und im Gespräch mit den verordnenden (impfenden) Ärzten über aufgetretene UAW diskutiert. Die UAW-Symptomatik wird auf einen Erfassungsbogen dokumentiert, der leider die Chargennummer des verwendeten Impfstoffes unberücksichtigt läßt und somit für die Auswertung durch das Paul-Ehrlich-Institut nicht ideal erscheint. Dies wurde auf einem Symposium im November 1996 besprochen und eine weitere Zusammenarbeit vereinbart, da ein solcher, bevölkerungsorientierter Ansatz zur UAW-Erfassung natürlich auch für die Kinderimpfungen wünschenswert ist. Gerade Lokalreaktionen und systemische Impfreaktionen wie Fieber und Abgeschlagenheit, die nicht die Kriterien eines schwerwiegenden UAW-Verdachtsfalles erfüllen und bei Häufungen auf chargenspezifische Mängel hinweisen, könnten mit einem solchen System wesentlich besser und schneller erkannt werden (136).

Erwähnt werden soll an dieser Stelle auch noch die "Erhebungseinheit für

seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland" (ESPED), die von der Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde im Juli 1992 gegründet wurde.

Auch hierbei handelt es sich um ein aktives Surveillance-System zur Erfassung seltener pädiatrischer Krankheitsbilder (u.a. auch FSME) in Deutschland, wobei allmonatlich Kinderkliniken angeschrieben und die dort tätigen Pädiater gezielt nach dem Auftreten bestimmter Erkrankungen befragt werden. Solche infektionsepidemiologischen Daten sind für Nutzen / Risiko-Analysen von großem Wert.

Die Möglichkeit einer aktiven Arzneimittelüberwachung mittels Verknüpfung großer Datenbanken (Datenbanken der Krankenkassen und der ärztlichen Abrechnungsstellen) erscheint in Deutschland theoretisch möglich, praktische Vorschläge existieren hierzu bislang nicht.

9.2.2 Informationstechnik und Datenbank

Die technische Ebene der UAW-Erfassung hat im Zeitalter einer zunehmenden Verbesserung der elektronischen Datenverarbeitung einen enormen Aufschwung erfahren. Eine effektive Arzneimittelüberwachung ist ohne Computer und Datenbanken in der heutigen Zeit nicht mehr vorstellbar. Durch europaweite Bestrebungen, den Arzneimittelsektor sowohl im Bereich der Neuzulassung von Medikamenten als auch bei der Überwachung bereits zugelassener Präparate zu vereinheitlichen und damit zu vereinfachen, kommt es zu einer immer engeren Zusammenarbeit nationaler Behörden unter der Koordination der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Der Austausch von Daten zwischen den beteiligten Stellen wird mehr und mehr mit Hilfe der Datenfernübertragung (DFÜ) abgewickelt, wobei eigens für Belange der Arzneimittelsicherheit und- Zulassung ein europäisches Netzwerk (EU-DRANET) zum besonders sicheren Datenaustausch geschaffen wurde. Ab 1997 sollen bereits alle UAW-Verdachtsfallberichte, die zentralisiert zugelassene Arzneimittel betreffen (hierunter fallen auch Impfstoffe) auf elektronischem Wege über ein noch zu erstellendes Dokumentformat von nationalen Behörden an die zentrale UAW-Datenbank der EMA (EUDRAWATCH) gesendet werden. Dies zeigt deutlich, daß ohne ein modernes und leistungsfähiges UAW-Datenbanksystem eine Überwachungsbehörde ihren

komplexen nationalen und internationalen Aufgaben im Sinne der Arzneimittelsicherheit nicht in vollem Umfang nachkommen kann. Daher ist für das Paul-Ehrlich-Institut die Installation eines solchen Datenbanksystems derzeit von höchster Priorität.

Die Fertigstellung der UAW-Datenbank DARWIN (Datenbank zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen), die im Paul-Ehrlich-Institut entwickelt und bereits teilweise realisiert wurde, wäre eine Lösung dieses Problemes. Ebenfalls zu diskutieren wäre derzeit die Möglichkeit, das Datenbanksystem EUDRAWATCH von der europäischen Kommission bzw. der EMEA zur UAW-Verdachtsfallbearbeitung im Paul-Ehrlich-Institut zu übernehmen. Dies hätte den Vorteil, daß nur mit einem Eingabesystem gearbeitet werden muß, da zur Einzelfallübermittlung von Berichten, die zentralisiert durch die EMEA zugelassene Produkte betreffen, ohnehin die Vorgabe besteht, direkt mit EUDRAWATCH zu arbeiten oder zumindest sicher zu kommunizieren.

Verbunden mit der Einführung eines elektronischen UAW-Verdachtsfallformates (EDIFACT o.ä) zur Nutzung von EUDRANET ist auch eine Standardisierung der Einzelfallberichte, was eine konsequente Validierung erfordert und damit der Qualität der einzelnen Berichte zugute kommt. Auch die Kodierung der UAW-Symptomatik (WHO ADVERSE REACTION TERMINOLOGY 96:1, MEDDRA etc.) und der sonstigen, im Verdachtsfallbericht genannten Diagnosen (Grund- und Begleiterkrankungen) macht die intensiviertere internationale Zusammenarbeit erst sinnvoll und kann mit den im Rahmen dieser Arbeit erstellten Computerprogrammen (oder später mit einem UAW-Datenbanksystem) geleistet werden.

9.2.3 Optimierung der UAW-Bewertung

Die Probleme der Imputologie mit komplexen UAW-Verdachtsfällen wurden bereits ausführlich dargestellt. Eine Einzelfallanalyse unter Berücksichtigung der gesamten Literatur und konsiliarisch hinzugezogener Experten ist der derzeit einzige Weg zu einer optimalen Kausalitätsbewertung nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Eine Verbesserung könnte hier im Vorfeld durch einen Algorithmus zur Differenzierung zwischen erforderlicher Einzelfallanalyse, einer weitgehend standardisierten vereinfachten Erfassung oder einer erforderlichen weiteren Validierung des Einzelfallberichtes geleistet werden. Derzeit verfügbare Algorithmen zur kompletten Verdachtsfallbewertung

können als eine sinnvolle Selbstkontrolle der Bewerter von Nutzen sein, ersetzen werden die hierzu erstellten Computerprogramme die menschlichen Experten in naher Zukunft allerdings nicht. Ein Ansatz, die Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen nach Impfstoffanwendung transparenter und im Einzelfall besser nachvollziehbar zu machen, ist die Erstellung einer Checkliste, deren Punkte vom Experten mit "ja", "nein" oder "nicht bekannt" bewertet werden und die jedem Einzelfallbericht vor der Archivierung beigefügt werden. Diese Checkliste wird ab 1997 im Paul-Ehrlich-Institut für alle UAW-Verdachtsfallberichte nach Anwendung von Impfstoffen eingesetzt. So soll sichergestellt werden, daß im Falle einer erneuten Diskussion des Kausalzusammenhanges zwischen Impfung und UAW die vom ersten Bewerter durchgeführte Analyse schnell schrittweise nachvollzogen und eventuell überarbeitet werden kann. Diese im Rahmen dieser Arbeit erstellte Checkliste umfaßt folgende Datenfelder :

- Minimalkriterien für UAW-Verdachtsfall erfüllt ?
- Dokumentation ausreichend für eine wissenschaftliche Bewertung ?
- Zeitintervall plausibel ?
- UAW bekannt bzw. pathophysiologisch erklärbar ?
- Liegen weitere plausible mögliche Ursachen für die aufgetretene Symptomatik vor?
- Traten in der Vorgeschichte bereits UAW-Symptome nach anderen Impfungen auf ?
- Wurde ein Reexposition durchgeführt ?
- Kurze Angabe fallrelevanter Literatur.

So kann mit vertretbarem zeitlichem Aufwand des Bewerter eine Übersicht der Faktoren, die zu einer bestimmten Kausalitätseinstufung des Berichtes führten, geleistet werden und nicht zuletzt stellt ein solches Check-Up eine wirksame Eigenkontrolle für die begutachtenden Experten dar und dient somit auch der Qualitätssicherung.

9.3 Abschließende Bemerkungen

Impfstoffe gehören heute zu den sichersten Arzneimitteln, schwere UAW sind zwar sehr selten, aber durchaus möglich. Zur Diskussion steht hier das Maß an Unsicherheit, das die Gesellschaft um des immensen Nutzens der Schutzimpfungen zu tragen bereit ist. Die Wiederkehr von Infektionskrankheiten und die Entwicklung neuer Impfstoffe verleiht dieser Thematik besondere Aktualität. Zu fordern ist eine mit vertretbarem Aufwand zu realisierende Erfassungsstrategie, die dem Underreporting der passiven Spontanerfassung ein Ende bereitet. Eine allgemeine Meldepflicht für UAW nach Impfungen direkt an das Paul-Ehrlich-Institut erscheint hier als Vorschlag durchaus praktikabel.

Auch muß noch einmal die Frage nach den Konsequenzen der mit Hilfe eines Erfassungssystems generierten Signale gestellt werden. Die PEI-UAW-Profile zeigen beispielsweise eine starke Präsenz neurologischer Symptome in den Verdachtsfallmeldungen, wobei trotz dieses Signals eine kausale Zuordnung problematisch erscheint. Hier muß zur Klärung sowohl auf epidemiologischer als auch auf experimenteller Ebene noch viel Arbeit geleistet werden.

Impfstoffe ohne unerwünschte Wirkungen wird es auch in Zukunft nicht geben, daher muß der Stand wissenschaftlicher Erkenntnis hierüber und über kausale Zusammenhänge ständig aktualisiert und optimiert werden.

10. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle UAW-Verdachtsfallberichte nach Anwendung von Impfstoffen, die dem Paul-Ehrlich-Institut im Zeitraum von 1987 bis 1995 zugingen, nochmals aufgearbeitet und für jeden Impfstoff ein Nebenwirkungsprofil (PEI-UAW-PROFIL) erstellt. In diesem Zusammenhang wurden die derzeit gebräuchlichen Systeme zur Arzneimittelüberwachung und Kausalitätsbewertung vorgestellt und diskutiert. Alle derzeit von der ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Schutzimpfungen wurden kurz beschrieben und die verfügbaren Impfstoffe mitsamt ihres UAW-Profiles charakterisiert. Abschließend wurden Möglichkeiten der Optimierung des derzeit gebräuchlichen passiven Spontanerfassungssystems aufgezeigt.

11. Summary

All ADR-reports concerning application of vaccines received by the Paul-Ehrlich-Institut in the years 1987 up to 1995 were reassessed and integrated to get an ADR-profile of each vaccine or vaccine-combination. Due to this, actual pharmacovigilance systems used for collection and assessment of ADR-data are introduced and discussed. All vaccines currently recommended in Germany are shortly characterized including their ADR-profile. Finally, possibilities to optimize the passiv spontaneous reporting system actually used in Germany for vaccine surveillance are discussed.

12. Die PEI-UAW-Profile der Einzel- und Kombinationsimpfungen

PEI-UAW-PROFIL	1	Cholera-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	2	Diphtherie-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	3	FSME-Vakzine / Encepur-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	4	FSME-Immun-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	5	Gelbfieber-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	6	Hepatitis A-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	7	Hepatitis B-Impfstoff Plasma
PEI-UAW-PROFIL	8	Hepatitis B-Impfstoff Rekombinant
PEI-UAW-PROFIL	9	Hib-Konjugat-Impfstoff PRP-D
PEI-UAW-PROFIL	10	Hib-Konjugat-Impfstoff PRP-T
PEI-UAW-PROFIL	11	Hib-Konjugat-Impfstoff PRP-DCRM
PEI-UAW-PROFIL	12	Hib-Konjugat-Impfstoff PRP-OMP
PEI-UAW-PROFIL	13	Influenza-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	14	Masern-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	15	Mumps-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	16	Pertussis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	17	Pneumokokken-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	18	Poliomyelitis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	19	Röteln-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	20	Tetanus-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	21	Tollwut-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	22	Tuberkulose-Impfstoff (BCG)
PEI-UAW-PROFIL	23	Typhus-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	24	DT-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	25	DPT-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	26	DT + Poliomyelitis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	27	DPT + Poliomyelitis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	28	Hib + DT + Poliomyelitis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	29	Hib + DPT-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	30	Hib + DPT + Poliomyelitis-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	31	MMR + Hib-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	32	MM-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	33	MMR-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	34	Td-Impfstoff
PEI-UAW-PROFIL	35	Andere Impfstoffkombinationen
PEI-UAW-PROFIL	36	Gesamtprofil attenuierte Impfstoffe
PEI-UAW-PROFIL	37	Gesamtprofil inaktivierte Impfstoffe
PEI-UAW-PROFIL	38	Gesamtprofil Impfstoffe

14. Literaturverzeichnis :

- (1) Epidemiolog.Bulletin, Robert-Koch-Institut, Bd.2, Heft 15, 8/95
- (2) WHO Regional Office for Europe, Expanded programme on immunisation, report of the meeting of national programme managers, Budapest, 26-29 April, 1988
- (3) Euro Richtlinie 75/319/EWG, Kap.Va, Art.29b
- (4) 3.Bekanntmachung zur Anzeigepflicht nach §29 Abs.1, Satz 2 bis 8 AMG
- (5) Schönhöfer PS et al.: Schwere arzneimittelbedingte Erkrankungen. Klin Gegenw,16, S. 10, 1995
- (6) Trunet P et al.: The role of drug-induced illness in administration to an intensive care unit. Intens Care Med. 12, S. 43, 1986
- (7) Zopp M et al.: Medikamentennebenwirkungen als wahrscheinliche Todesursache. Ergebnis aus dem komprehensiven Spital-Monitoring Bern (CHDMO). Schw. Med. Wschr. 112, S.1808, 1987
- (8) Karch FR, Lasagna F: Adverse drug reactions: A critical review. JAMA 100, S.535, 1984
- (9) Hasford J et al.: Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Vortrag, Meeting der European Society of Pharmacovigilance, Lissabon, 1996
- (10) Bundesärztekammer : Berufsordnung für die deutschen Ärzte. Dtsch. Ärztebl. 85, S. 3601, 1988
- (11) WHO: International Drug Monitoring: The role of national centres. WHO Techn.Rep.Ser. 498, 1972
- (12) Rogers, A.S.: Adverse drug events; identification and attribution.Drug Intell.Cli.Pharm.21, 1987, 915 -920
- (13) Kimbel KH, Müller-Oerlinghausen B :Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie (Dölle W, Müller-Oerlinghausen B, Schwabe U, Hsg.) S. 292 -300, B.I.Wissenschaftsverlag, Mannheim 1986
- (14) WHO : Principles for the clinical evaluation of drugs. Tech.Rep.Ser. 403, Geneva, 1968
- (15) Lasek et al.: Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Deutsches Ärzteblatt, 88. Jahrg. Heft 5, S. 304-312
- (16) Inman WHW, Weber JCP: The United Kingdom. In :Inman WHW(ed) : Monitoring for drug safety, 2nd ed. MTP, Lancaster, S. 37, 1986

- (17) Weber : Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln. Ziele, Möglichkeiten und Schwächen der Erfassung. MMW 131, S.97, 1989
- (18) Coulter DM, Edwards E, McQueen G: New Zealand. In : Monitoring for Drug Safety (Inman,WHW Hg), S.119-133, MTP Press, Lancaster, 1986
- (19) Begaud B, Evreux JC, Jouglard J et al.: Imputabilite des effets inattendus ou toxique des medicaments. Actualisation de la methode utilisee en France. Therapie 40, S.111-118, 1985
- (20) Weber E, Gundert-Remy U, Hahn K-J et al.: Zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen in einer medizinischen Universitätsklinik. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.78, S.1574-1577,1972
- (21) Morse M L, Le Roy A A, Strom B L: COMPASS : a population based post-marketing drug surveillance system. In : Monitoring for Drug Safety (Inman, WHW ed.), S.237-254, MTP Press, Lancaster,1986
- (22) Farlington P, Miller E et al.: A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria / tetanus/ pertussis and measles / mumps / rubella vaccines.Lancet 345, S.567-69, 1995
- (23) Chen RT et al.: The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), Vaccine Vol.12, Nr.6, S.542- 550, 1994
- (24) CPMP, Working Group on Pharmacovigilance, III/5118/94 : Guidelines for data processing in European spontaneous reporting programmes: collection, evaluation and presentation of adverse reaction reports, Directive 75/319, Juni 1994
- (25) EMEA, PhV Proposals, Rev. 2, 8.12.95
- (26) Rawlins MD, Thompson JW: Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Textbook of Adverse Drug Reactions, ed. by D.M. Davies, S.10-31, Oxford University Press, Oxford, 1977
- (27) Venulet J: Role and Place of Causality Assessment, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol.1, S.225-234, 1992
- (28) WHO international drug monitoring programme, Guide to participating countries, January 1995, S.16, Uppsala 1995
- (29) Irey NS: Tissue reactions to drugs. Amer.J.Pathol. 82, S.617-647, 1976
- (30) Pere JC, Godin MH, Begaud B: Sensivity and specificity of imputability criteria. Study and comparison of these indices for seven ADR assessment procedures. Therapie, 40/5, S.307-312, 1985
- (31) Lane DA, Kramer MS, Hutchinson TA, Jones JK, Naranjo CA: The causality assessment of adverse drug reactions using a Bayesian approach. Pharmaceut. Med.2, S.265-283, 1987

- (32) Quast U: Reaktionen und Nebenwirkungen bei Impfungen, aus: Quast U, Thilo W, Fescharek R: Impfreaktionen: Bewertung und Differentialdiagnose, S.18, Hippokrates Verlag, 1993
- (33) Stickl H, Weber HG: Schutzimpfungen. Grundlagen und Praxis. Hippokrates-Verl. Stuttgart, 1987
- (34) Zastrow KD, Schöneberg I.: Anerkannte Impfschäden in der BRD 1971 bis 1990, Bundesges.BI.3 / 94, S.109-112
- (35) WHO Expert Committee on Biological Standardisation: 40th report annex 6, requirements for biological substances and other documents. WHO, techn.Rep. Ser.814, S.217, 1991
- (36) Moss B, Fuerst T R, Flexner C, Hugin A: Roles of vaccinia-virus in the development of new vaccines. Vaccine 6, S.161-163, 1988
- (37) Impfpfehlungen der ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut, STIKO, Stand Oktober 1995
- (38) Nathanson N, Langmuir AD: The Cutter incident: Poliomyelitis following formaldehyde inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955 - Background. Amer.J.Hyg.78, S.16-81, 1963
- (39) Geissler E, Staneczek W: SV 40 and human brain tumors. Archiv für Geschwulstforschung 58, S.129-134, 1988
- (40) Colville A, Pugh S: Mumps meningitis and measles, mumps and rubella vaccine. Lancet 340, S.786, 1992
- (41) Miller E et al.: Risk of aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine in UK children. Lancet 341, S.979 -982, 1993
- (42) Peltola H : Mumps vaccination and meningitis, Lancet 341, S.994 -995, 1993
- (43) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, Fassung vom 11.4.1990, 4.AMG-Novelle
- (44) Sommer, Mosley: Ineffectiveness of cholera vaccination as an epidemic control measure. Lancet I, 1232-1235, 1973
- (45) Reisen und Gesundheit, WHO Regionalbüro Europa, S.10,Kopenhagen, 1993
- (46) Levine, Kaper, Herrington et al.: Safety, immunogenicity and efficiency of recombinant live oral vaccines CVD103 and CVD103-HgR, Lancet II, 467-470, 1988
- (47) Epidemiolog.Bulletin, Robert-Koch-Institut, Bd.2, Heft 9, 1995

- (48) Ständige Impfkommission des RKI, Robert-Koch-Institut: Impfeempfehlungen der STIKO, 22.2.94
- (49) Pilars de Pilar CE, Spiess H: Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus; in: Neue Schutzimpfungen-Impfeempfehlungen, Aufklärung, Widerstände; (Spiess H Hrsg.), S. 179-188, DKK-Verlag 1992
- (50) Spiess H: Impfkompndium, S.163, Thieme-Verlag Stuttgart, 1994
- (51) Jäger G, Roggendorf M: Die Frühsommer-Meningo-Enzephalitis in Deutschland. Gelbe Hefte 31, S.8-13, 1991
- (52) Quast U: Reaktionen und Nebenwirkungen bei Impfungen, (aus: Quast U, Thilo W, Fescharek R Hrsg): Impfreaktionen: Bewertung und Differentialdiagnose, S.44, Hippokrates Verlag, 1993
- (53) WHO Regionalbüro Europa: Reisen und Gesundheit, Impfbestimmungen und Gesundheitsratschläge, S.11, Kopenhagen,1993
- (54) Yellow fever vaccination centres for international travel, WHO, Genf, 1991
- (55) Bundesgesundheitsblatt 3/93, Empf. der STIKO zur Hepatitis A Prophylaxe, 1993
- (56) Epidemiolog.Bulletin, Robert-Koch-Institut, Bd.2, Heft 5, 1995
- (57) Gross, Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin, S.587, Schattauer Verlag Stuttgart, 1977
- (58) Wiedermann et al.: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A candidate vaccine in healthy adult volunteers, Vaccine 8, S.581-584, 1990
- (59) Bundesgesundheitsblatt 31, Nr.5, Merkblatt 21, Virushepatitis, 7/87,1987
- (60) Informationsdienst DGK, 3/1996, Deutsches Grünes Kreuz, S.5, 1996
- (61) Köhler et al.: Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. Kidney Int.25, 124-128, 1984
- (62) Jilg, Schmidt, Deinhardt: Impfversagen nach Hepatitis B-Impfung: Effekt zusätzlicher Impfungen, Dtsch.med.Wschr.115, 1545 bis 1548, 1990
- (63) Meuer S, Dumann H: Low-dose interleukin -2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to Hepatitis-B vaccination. Lancet, S.15-18,1989
- (64) Turk D : The Pathogenicity of Haemophilus influenzae. J.Med. Microbiol.18,S.1-16, 1984
- (65) Isenberg H : Meningitis im Kindesalter und Neugeborenenensepsis. II Auflage, Steinkopff-Verlag Darmstadt, 1990

- (66) Edelson P : Control of Haemophilus influenzae type b disease: rationale for a vaccine based program in the USA, Highlights of an intern. Workshop in Hib: the role of vaccine. Oxford: The Medicine Group, UK, Ltd. 1989
- (67) Eskola J et al.: A randomized, prospective field trial of a conjugate in the protection of infants and young children against invasive Hib disease, New England J.Med.323, 1381-1387, 1990
- (68) Dittmann S, Starke G : Orthomyxovirus-Infektionen/Influenza.(In Brüscke G. Hrsg): Handbuch der Infektionskrankheiten, Fischer-Verlag Stuttgart, S. 435-437, 1983
- (69) Alexander M: Infektionskrankheiten: Epidemiologie-Klinik-Immunprophylaxe, Thieme Verlag Stuttgart, 1987
- (70) Egger M.: Exzessmortalität während Influenza-Epidemien, Die gelben Hefte 1/90,XXX.Jhrg.:23-29 1990
- (71) Weekly Epidemiological Record, WHO, Genf, Nr.71, S.60, 1996
- (72) Schulte FJ, Spranger J: Lehrbuch der Kinderheilkunde, S.494, G.Fischer Verlag, Stuttgart, 1988
- (73) Seventh Meeting of the European Advisory Group on the Expanded Programme on Immunization, Copenhagen, 3-5 Feb., 1993
- (74) Epidemiolog.Bulletin, Robert-Koch-Institut, RKI, 14/96, S.97
- (75) Scheid W : Lehrbuch der Neurologie, 5.Auflage, S.508, Thieme Verlag, Stuttgart, 1983
- (76) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektologie: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, München, 1995
- (77) Scholz M et al: Mumpsorchitis im Jugend- und Erwachsenenalter, Dtsch. Ärztebl.93, Heft 33, S.1645 -1648, 1996
- (78) Schulte F J, Spranger J : Lehrbuch der Kinderheilkunde, S. 498-499, G. Fischer Verlag Stuttgart, 1988
- (79) Spiess, H : Impfkompodium, S.228, Thieme Verlag Stuttgart, 1994
- (80) Helmke et al.: Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination, DIABETOLOGIA 29 (1), S. 30-31, 1986
- (81) Hyoety H et al.: Decline of mumps antibodies in type 1 diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the MMR-vaccine in Finland. Childhood Diabetes in Finland Study Group, DIABETOLOGIA 36(12), S. 1303-1308, 1993

- (82) Pöhn HG, Rasch G : Statistik meldepflichtiger übertragbarer Krankheiten, bga-Schriften 5/93, S.18, MMV-Verlag München, 1993
- (83) Marcuse EK, Wentz KR : The National Childhood Encephalopathy Study reconsidered: summary of a 1989 workshop; Vaccine, Vol.8, S.531-535, 1989
- (84) Finger H, Wirsing von König CH, Tacken A, Wassilag SG : The epidemiological situation of pertussis in the Federal Republic of Germany. DEVELOPMENTS IN BIOLOGICAL STANDARDIZATION, 73, S.343 -55, 1991
- (85) Edwards KM, Decker MD: Acellular pertussis vaccines for infants. N.Eng.J.-Med.334, S.391-392, 1996
- (86) Grecco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SGF, et al.: A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N.Eng.J.Med.334, S.341-348, 1996
- (87) Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaetter J : A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole cell pertussis vaccine. N.Eng.J.Med.334, S.349-355, 1996
- (88) Schmitt-Grohe S, Cherry JD, Heininger U, Überall MA, Pineda E, Stehr C: Pertussis in German adults. Clin.Inf.Dis.21, S.860-866, 1995
- (89) Stehr, K : Wirkung und Nebenwirkungen azellulärer Pertussis-Impfstoffe, (in: Spiess H, Maass G (Hrsg.): Neue Schutzimpfungen, Impfeempfehlungen, Aufklärung, Widerstände, S.108, DGK, Marburg 1992
- (90) Simon C : Klinische Pädiatrie, S.345, Schattauer Verlag Stuttgart, 1980
- (91) Lawrence EM : Pneumococcal vaccine in normal children. Amer.J.Dis.Child 137, S.846-850, 1983
- (92) Howard RS, Wiles CM, Spencer GT : The late sequelae of poliomyelitis. Quart.J.Med.66, S. 219-232, 1988
- (93) Global Poliomyelitis Eradication by the Year 2000-Plan of Action, WHO/EPI/Polio/92.2, 1992
- (94) Robert-Koch-Institut, RKI: Epidemiologisches Bulletin 1/96, S. 4, 1996
- (95) Maass G : Impfschutzdauer und notwendige Auffrischimpfungen -Virusimpfungen, (in: Spiess HG, Maass G Hrsg.) Neue Schutzimpfungen-Impfeempfehlungen, Aufklärung, Widerstände, S.177, DGK Verlag, 1992
- (96) Centers for Disease Control : Poliomyelitis-United States, 1975-1984. MMWR 35, S.180-82, 1986
- (97) Maass G, Quast U : Acute spinal paralysis after the administration of oral poliomyelitis vaccine in the Federal Republic of Germany 1963-1984, J. Biol.-Stand. 15, S.185-191, 1987

- (98) Hull H, Lee JW : Sabin, Salk or sequential? Lancet Vol.347, S.630, 1996
- (99) Horstmann DL : Rubella. (In Evans AL ed.) : Viral Infections of Humans. 3rd Ed., Plenum-Verlag New York, 1989
- (100) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung in der geänderten Fassung vom 14.12.1990, Bundesges.Bl.2, 1991
- (101) Zastrow KD, Schöneberg I : Tetanus-Erkrankungen, Impfungen und Impfschäden in der BRD 1971 bis 1990, Dtsch.med.Wschr.118, S.1617-1620, Thieme-Verlag Stuttgart, 1993
- (102) Pilars de Pilar CE, Spiess H: Auffrischimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus, In: Spiess H, Maass G: Neue Schutzimpfungen-Impfempfehlungen, Aufklärung, Widerstände, S.188, DGK Verlag 1992
- (103) Pöhn HP, Rasch G : Statistik meldepflichtiger übertragbarer Krankheiten, BGA-Schr.5/93, S.152, MMV-Verlag München,1994
- (104) Brehmer W : Zur Bestimmung der Wirksamkeit von BCG-Impfstoffen anhand von randomisierten Feldstudien. BgesBl.26, S.145-147, 1983
- (105) Klugman KP et al.: Vaccination Advisory Committee. Prosective activity of Vi- capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. Lancet II, S.1165-1169, 1987
- (106) Schneeweis KE, Krentler C, Wolff MH : Durchseuchung mit dem Varizella-Zoster-Virus und serologische Feststellung der Erstinfektionsimmunität. Dtsch.Med.Wschr.12, S.453-457, 1985
- (107) Enders, G : Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. Verlag Urban und Schwarzenberg, München, 1988
- (108) Takahashi M : Clinical overview of a varicella vaccine:Development and early studies. Pediatrics 78, suppl., S.732-741, 1986
- (109) Arbeter AM, Starr SE, Plotkin A : Varicella vaccine studies in healthy children and adults. Pediatrics 78, Suppl., S.748-756, 1986
- (110) Golding J et al.: Sudden Infant death syndrome: Patterns, Puzzles and Problems, Seattle, Uni.of Washington Press, 1985
- (111) Madsen T : Vaccination against whooping cough. J.o.Amer.Med. Ass.101, S.187-188, 1933
- (112) Stetler et al.: Adverse events following immunization with DTP vaccine. Developments in Biolog. Stand.61, S.411-421,1985
- (113) Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines, A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella

Vaccines, Institute of Medicine, National Academy Press, S.132-133, Washington, 1991

(114) Griffin MR et al.: Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. J.of Amer. Med.Ass.263, S.1641-1645, 1990

(115) Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M : An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre-syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. Amer.J.Epidem. 119, S.841-879, 1984

(116) Kinnunen E. et al: Incidence of Guillain-Barre-Syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign. Neurology 39, S.1034 -1036 ,1989

(117) Uhari M. et al.: Cluster of childhood Guillain-Barre cases after an oral poliovaccine campaign. Lancet 2, S. 440 - 441, 1989

(118) Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. S. 87 - 89, Institute of Medicine, Nat.Acad.Press, Washington D.C.,1994

(119) Institute of Medicine : Adverse Events Associated with Childhood Vaccines, S.45, Nat.Acad.Press, Washington D.C.,1994

(120) Bohus M, Glocker FX, Jost S, Deuschl G, Lücking CH : Myelitis after immunisation against tick-born encephalitis, Lancet Vol.342, July24, S.239, 1993

(121) Scholz E, Wiethölter H : Postvakzinale Schwerpunktneuritis nach prophylaktischer FSME-Impfung, DMW 112Jg.Nr.14, S.544-546, 1987

(122) CPMP III/511/94: Guideline for data processing in European spontaneous reporting programmes: collection, validation, evaluation and presentation of adverse reaction reports, 6/94

(123) Robert-Koch-Institut (RKI): Aufbau einer infektionsepidemiologischen Surveillance in Deutschland, InfFo A/96 Sonderheft 3/96

(124) Bertelsmann A : Die Spontanerfassung als Instrument zur Überwachung von Arzneimitteln nach dem Inverkehrbringen; Bundesgesundheitsbl. 7, S. 302-307, 1990

(125) Schrader H : A Case of Guillain-Barre-Syndrome following cholera vaccination; J.of Neurology, 209 (1) , S.69-74, 1975

(126) Dittmann S : Atypische Verläufe nach Schutzimpfungen, S.143-152, J.A.Barth Verlag, Leipzig, 1981

(127) Granoff DM et al. :Differences in the immunogenicity of three Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in infants. J.Pediatr. 121(2), S.187-194, August 1992

- (128) Bulkow LR et al. :Comparative immunogenicity of four Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. *Pediatr. Infect. Dis.J*, Vol.12, No.6, S.484 -492, 1993
- (129) Schimmer M: Vergleich verschiedener HIB-Impfstoffe, *Pädiatr. Prax.* 46, S. 405-407, 1993 / 94
- (130) Decker M et al.: Comparative trial in infants of four Haemophilus influenzae type b vaccines. *J.Pediatr.* 120, S.184 -189, 1992
- (131) v.Kries R : Systemische Haemophilus- influenzae - Erkrankungen in Deutschland :1992 -1995, *Monatsschrift für Kinderheilkunde* , Veröffentlichung 1997, vorab pers. Mitteilung
- (132) Gross TP, Hayes SW : Haemophilus conjugate vaccine and Guillain-Barre-syndrome, *J. Pediatr.* 117, S. 161, 1990
- (133) D`Cruz OF, Shapiro E : Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre-syndrome) after immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines, *J. Pediatr.* 115, S.743 -746, 1989
- (134) Matsubara K et al.: Herpes zoster in a normal child after varicella vaccination, *ACTA Paediatrica Japonica*, 37(5), S. 648-650, Oktober 1995
- (135) Rantala H, Uhari M : Epidemiology of Guillain-Barre-syndrome in children: relationship of oral polio vaccine to occurrence. *j. of Pediatr.* 124(2), S.220 -223, Februar 1994
- (136) Potsdam Institut für Pharmaepidemiologie: Symposium Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Kindesalter, Berlin, November 1996
- (137) Dittmann S : Risiken von Schutzimpfungen, internationale Erfahrungen bei der Erfassung von Impfschäden, Erfassung von Impfschäden in Deutschland, Vortrag im Rahmen der Tagung "Impfreaktionen-Impfkomplikationen"der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) 15/16. 4. Langen 1994
- (138) Fuchs M : Art und Häufigkeit von Impfreaktionen und Impfkomplikationen nach Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut, Vortrag im Rahmen der Tagung "Impfreaktionen-Impfkomplikationen"der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) 15/16. 4. Langen 1994
- (139) Hutcheson R : DTP Immunization and sudden infant death-Tennessee. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 28, S. 131-132, 1979.
- (140) Hutcheson R : Follow up on DTP Immunization and sudden infant deaths-Tennessee. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 28, S. 134-135, 1979.
- (141) Roberts SC : Vaccination and cot deaths in perspective. *Archives of Disease in Childhood* 62, S. 754-759, 1987.

- (142) Werne J, Garrow I : Fatal anaphylactic shock occurrence in identical twins following second injection of diphtheria toxoid and pertussis antigen. Journal of the American Med. Ass. 131, S. 730-735, 1946
- (143) Bouvier-Colle MH, Flahaut A, Messiah A, Jouglu E, Hatton F : Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France. Int.J. of Epidem. 18, S. 121-126, 1986
- (144) Brehmer W, Falkenberg N, Hussels H: Regionale suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung. Dtsch. Med. Wochenschr. 102/35, S. 1251-1255, 1977
- (145) Robert-Koch-Institut : Tuberkulose in Deutschland : Der rückläufige Trend muß sich fortsetzen. RKI-Pressedienst 5 / 97, 1997
- (146) Baily GV : Tuberculosis prevention trial, Madras. Indian J. of Med. Res.,72 Suppl.S 1-74, 1980
- (147) Robert Koch Institut : Aktuelle Impfstatuserhebung für Tetanus, Diphtherie und Poliomyelitis bei Erwachsenen. Infektionsepidemiologische Forschung 1 / 97, S.35-37, 1997
- (148) (22. Informationsbericht des Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose, S.37, Mainz 1996)
- (149) (Quast, U et al.: Impfreaktionen. Bewertung und Differentialdiagnose. S.136-139, Hippokrates Verlag, 1993)
- (150) (Ebell W, Friedrich W.: Kombinierte Immundefekte, in Wahn U, Seger R, Wahn V (Hrsg): Pädiatrische Allergologie und Immunologie, S.361, G.Fischer Verlag, Stuttgart, 1987)
- (151) (Tardieu, M.: Tuberculous Meningitis due to BCG in two previously healthy children, Lancet, Feb.27, 1988)
- (152) (Molz, G et al.: Generalisierte BCG-Infektion bei einem 7 Wochen alten, plötzlich gestorbenen Säugling. Pathologe 7: 216-221, 1986)