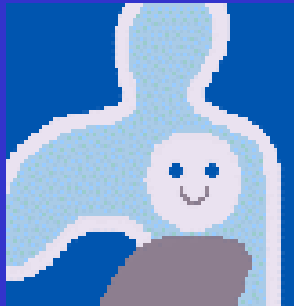


IMPFKOMPLIKATIONEN

Fortbildungsveranstaltung Pädiatrischer Frühling, Seggau



7. Mai.2004

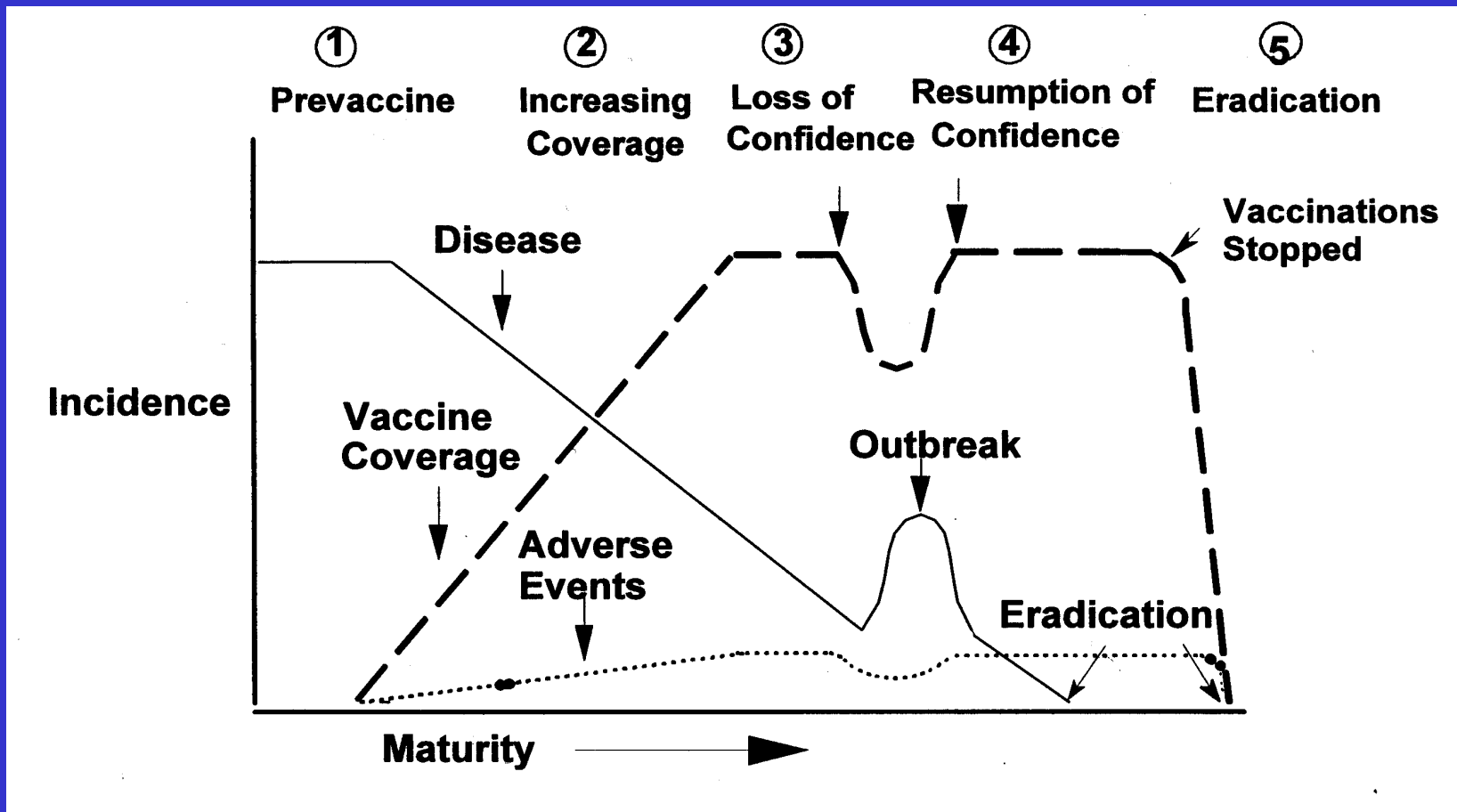


Wolfgang Maurer

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Prävention - Vaccinologie

Evolution of Immunisation Programme and Prominence of Vaccine Safety



Begriffsbestimmung Humanarzneimittel §2 Meldepflichtverordnung

- Nebenwirkung
 - Ist eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist
- Schwerwiegende Nebenwirkung
 - Tödlich oder lebensbedrohend
 - Stationäre Behandlung erfordert oder verlängert
 - Zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führt
 - Kongenitale Anomalie bzw ein Geburtsfehler ist

Schweregrad/Häufigkeit Impfreaktionen

Reaktionen nach Impfung	Häufigkeit	Bemerkung	Beispiel
Impfreaktion Harmlose Beschwerden	Im % Bereich	Quantifizierbar klin Prüfung	Lokalreaktion nach DIP-TET- PEA-IPV
Impfkrankheit			Impfmasern
Impfkomplikation Vorübergehend therapiebedürftig	Im Promille Bereich	Nicht sicher in klinischen Studien erfassbar	Lymphadenitis nach BCG
Davon bleibende Schäden	Im Bereich 1:1 Mio		Paresen bei Impfpoliomyelitis

EudraVigilance

Pharmacovigilance in the EU



 European Commission and 

public area ACCESS

- ▶ Welcome to EudraVigilance
- ▶ Pharmacovigilance
- ▶ Training | Meetings | Events

registered users LOGIN

- ▶ Test environment
- ▶ Production environment

EudraVigilance. Please see 'How to register with EudraVigilance'

NEW!

457.VO des BM f.sS u G betreffend die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Meldepflicht -VO)

17.Dez.2002

§1. Die Meldepflicht besteht für

- 1. in Verkehr gebrachte Arzneimittel**
- 2. zugelassene Arzneyspezialitäten**
- 3. deren Bestandteile**

§4.Meldepflichtig sind:

**Ärzte/Ärztinnen, Zahnärzte/Zahnärztinnen,
Tierärzte/Tierärztinnen, Apotheker, Dentisten/Dentistinnen
und Hebammen, Apotheker/Apothekerinnen und
Gewerbetreibende...**

Meldepflicht VO - Humanarzneimittel

§ 5. Erhält der Meldepflichtige auf Grund seiner beruflichen Tätigkeit Informationen über Arzneimittel hinsichtlich

- 1. Vermuteter schwerwiegender Nebenwirkungen**
- 2. Häufig beobachteten unsachgemäßen Gebrauch**
- 3. Schwerwiegenden Missbrauch**
- 4. Qualitätsmängel**

Im Inland  BM zu informieren. Unverzüglich



Meldepflicht
Verordnung:

Meldepflichtig:

Häufig beobachteter
unsachgemäßer

Gebrauch

Begründung:

*Impfstoffe sind kein
Schüttgut*

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

1. Nebenwirkungen
2. Schwerwiegende Nebenwirkungen
3. Unerwartete Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung

Offizielle Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen (nach CIOMS*)

sehr häufig	$>1/10$	($>10\%$)
häufig	$1/10 - 1/100$	($10\% - 1\%$)
wenig häufig	$1/100 - 1/1.000$	($1\% - 0,1\%$)
selten	$1/1.000 - 1/10.000$	($0,1\% - 0,01\%$)
sehr selten, Einzelfälle	$<1/10.000$	($<0,01\%$)

* **CIOMS** = Council for International Organizations of Medical Sciences; in „Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs“, 1999

Quelle: <http://www.who-umc.org/defs.html>

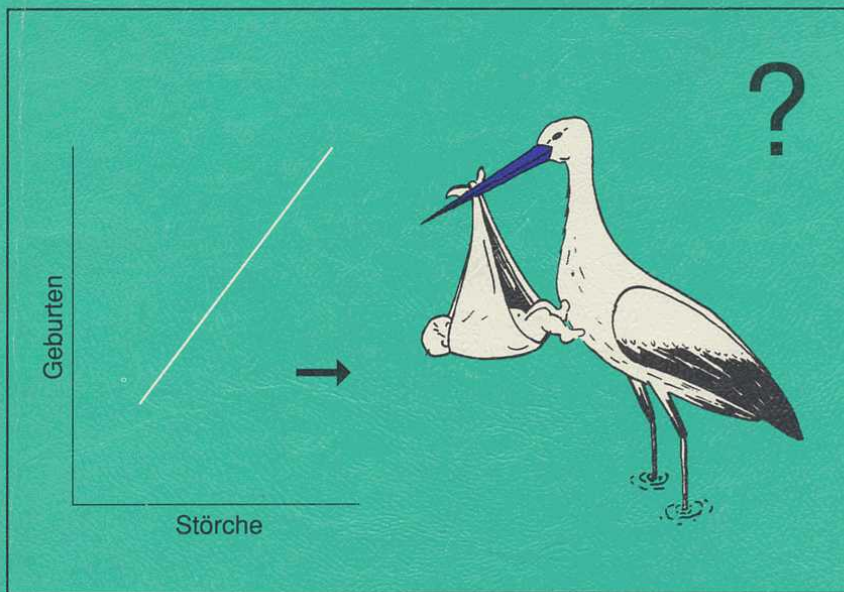
UAW-Ursächlichkeit

- **Gesichert:** eindeutige zeitliche Zuordnung, Re-Expositionsversuch soll vorhanden sein, analoge Ursachen bei anderen Impfstoffen, andere Ursachen ausgeschlossen. Reaktion muss bekannt sein und pathophysiologisch erklärbar sein
- **Wahrscheinlich:** zeitliche Zuordnung eingehalten, insgesamt spricht mehr dafür als dagegen. Reaktion muss bekannt sein und pathophysiologisch erklärbar sein
- **Möglich:** plausibler zeitlicher Rahmen, aber Hinweise auf andere, ebenfalls plausible Erklärungen und Ursachen bestehen.
- **Zweifelhaft:** wenn kein zeitlicher Zusammenhang bestand und alle anderen oben angeführten Kriterien nicht zutreffen.
- **Unvollständig:** Datenlage zur Beurteilung unzureichend, weitere Daten sind angefordert oder angekündigt.
- **Nicht zu beurteilen:** Datenlage zur Beurteilung unzureichend, keine weiteren Daten sind zu erwarten

Ulrich Bässler

Irrtum und Erkenntnis

Fehlerquellen im Erkenntnisprozeß
von Biologie und Medizin



*Koinzidenz
versus*

Ursächlichkeit



Springer-Verlag

Nr of Vaccines and Possible Number of Injections Over the Past 100 Years

Year	Nr of vaccine components	Possible Nr of injections by 2 Yrs	Possible Nr of Injections at a single visit
1900*	1	1	1
1960§	5	8	2
1980\$	7	5	2
2000%	11	20	5

* 1900 smallpox vaccine

§ 1960 smallpox, DTwP (4x), IPV(3x)

\$ 1980 DTwP(4x), OPV(3x), MMR

%2000 DTaP, MMR, IPV, HIB, VAR, cPNU (conjugate pneumococcal), HBV

Impfschaden bei Impfgegnern

- Neurodermitis
- Heuschnupfen
- Verdauungsbeschwerden
 - Durchfall oder Verstopfung = Impfschaden
- Candidabefall
- Karies (abbröckelnde Zähne)
- Sehstörungen
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Hyperaktivität
- Ängste und Phobien
- Menstruationsbeschwerden
- Tumore
- Diabetes
- Multiple Sklerose
- Lähmungen
- Sprechstörungen
- Autismus
- Spastische Zustände
- Epileptische Anfälle

C u R Roy Kinder mit Homöopathie behandeln

Schwerpunktthema: Impfung, Knauer Mens Sana, München 2000

Anerkannte Impfkomplikationen Deutschland 1972-99

- Pocken 64,7 %
- BCG 6,6 %
- Polio 8,1 %
 - Nicht mehr empfohlen. Pocken als Pflichtimpfung möglicherweise großzügig beurteilt

C.Meyer et al Bundesgesundheitsblatt 2002;45:364-70

Masernimpfung ■ Wildmasern

Nebenwirkungen Masern-Impfung

- Fieber 5-15%: Dauer 1-2 d ab 7.Tag p.v.
- Fieberkrampf 0,3:1000
- Exanthem (Impfmasern) 3-5%: 9.-12.Tag (Prodomi 5.-8.Tag p.v.)
- gelegentlich: Konjunktivitis, Tracheitis
- sehr selten: Otitis media
- Thrombopenie 1:30.000
- Encephalitis fraglich, wenn ursächlich < 1:1.000.000
- **keine SSPE**

1 impfassoziierten Fieberkrampf pro 7,6 verhinderte Todesfälle

NEJM 345 656-61(2001) und Pink Book 2000

Wirkung Wildmasern

- Fieber 100%
- Fieberkrampf (7-8:1000)
- makulopapulöses Exanthem 100%
- Trombozytopenie 1:6000 (“black measles”)
- Encephalitis 1:1000
- 20-30% Letalität,
- 30-40% Defektheilung
- Tod 1-2: 1000
- SSPE ~5-22:1.000.000 (1. Lj 1:8000)

Österreich schlechtes Masernmeldesystem

2003: 88 Fälle



Gesamtamerika aktive Masernüberwachung

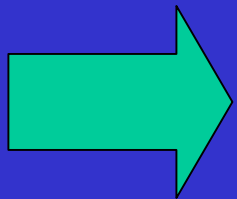
2003: 105 Fälle

Impfen und Unglücksfälle

- 1. 1930** Lübecker BCG-(oral) Unglück
76 Tote; 167 Körperversetzungen
- 2. 1955** Cutter Incident (Salk)
94 Poliofälle; 166 Kontaktpoliofälle
- 3. 1960** SV 40 Viruskontamination der Sabin-Vakzine
keine bekannten Schäden (?)



Rezente Risiken bei Impfstoffen I

- Rotavirusimpfstoff assoziiert mit Invagination
 - 1: 4.670 bis 9.474  Marktrücknahme
 - TV Murpy et al NEJM 2001; 344: 564-72
- OPV zirkuliert in unzureichend geimpften (7-40%) Populationen, mutiert und verursacht Poliomyelitis 21 Fälle (2+)  Impfaktionen in Karibik
 - O Kew Science 2002; 296 : 356-9



Kontrollmechanismen funktionieren, können aber noch verbessert werden : internationale Harmonisierung, EDV-Netzwerke

Rezente Risiken bei Impfstoffen II

- Nasale Influenza Totimpfstoff assoziiert mit Fazialis Paresen  Marktrücknahme
 - OR 84,0 starke Assoziation mit N facialis Paresen, Zulassung nur in der Schweiz
 - Mutsch et al NEJM 2004; 350: 896-903
- FSME-Impfstoff assoziiert mit Fieberkrämpfen  Marktrücknahme

 Kontrollmechanismen funktionieren, bei international harmonisierten Mindestanforderungen an Studien (n > 3000) hätten diese Fälle vermieden werden können

Vermutete Impfstoffgefahren

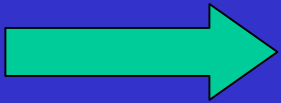
- Eine Ursächlichkeit wird angenommen für eine Krankheit unbekannter Ätiologie
- Die Assoziation wird von einem Forscher (oder 1 Gruppe) erhoben
- Dieser Zusammenhang wird durch Peers oder folgende Studien nicht erhärtet
- Der Anspruch wird ohne Rücksicht auf eine mögliche Verunsicherung oder Vertrauensverlust der Öffentlichkeit gemacht
- Zusätzlich finden folgende Studien, die den Zusammenhang widerlegen keine öffentliche Kenntnisname

Quelle Neal Halsey Inst. for Vaccine safety

Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents

K Boehlke et al Pediatrics 112: 815-20 (Oct 2003)

- Vaccine Safety Datalink Project
- 1991-97



- 5 cases of potentially vaccine associated nonfatal anaphylaxis after 7.644.049 vaccine doses
 - 0.65 cases of anaphylaxis /million doses
- Allergy. 1 case after 653.990 doses
 - 1.53 cases /million doses
- **Conclusion: Vaccines are rather safe**

WE Barlow et al

**THE RISK OF SEIZURES AFTER A RECEIPT OF
WHOLE-CELL PERTUSSIS OR MEASLES;
MUMPS; RUBELLA VACCINE**

N Engl J Med 345: 656-61 (30.Aug.2001)

The New England Journal of Medicine

**THE RISK OF SEIZURES AFTER RECEIPT OF WHOLE-CELL PERTUSSIS
OR MEASLES, MUMPS, AND RUBELLA VACCINE**

WILLIAM E. BARLOW, PH.D., ROBERT L. DAVIS, M.D., M.P.H., JOHN W. GLASSER, PH.D., M.P.H., PHILLIP H. RHODES, PH.D.,
ROBERT S. THOMPSON, M.D., JOHN P. MULLOOLY, PH.D., STEVEN B. BLACK, M.D., HENRY R. SHINEFIELD, M.D.,
JOEL I. WARD, M.D., S. MICHAEL MARCY, M.D., FRANK DEStEFANO, M.D., AND ROBERT T. CHEN, M.D.,
FOR THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION VACCINE SAFETY DATALINK WORKING GROUP

Background

- DTwP (Diphtheria-tetanus-whole-cell Pertussis)
- MMR (Measles-Mumps-Rubella)

vaccine administration
is associated with seizures

Febrile Seizures after DTwP

- Contradictory results in 4 studies:
 - 2 Studies
 - seizures and encephalopathy RR 3.9 (1.4-8.2)
 - febrile seizures RR 3.7 (1.4-10.0)
 - 2 Studies no significant increased risk of febrile and non-febrile seizures after DTwP
- Meta analysis of all 4 studies:
 - RR febrile seizures 1.8 (1.2-2.7)

study

- Cohort study, retrospective
 - Vaccine Safety Datalink Project
 - 4 large regional health maintenance organisations
 - 679.942 children enrolled
 - after 340.386 DTwP vaccinations and
 - after 137.457 MMR vaccinations
 - children with seizures where followed

Seizures after DTwP vaccination

**Time since
vaccination**

Febrile seizures	No of events	Relative Risk RR	95% CI
<i>Same day</i>	<i>5</i>	<i>5.70</i>	<i>1.98 - 16.42*</i>
1-7 days	9	1.16	0.53 - 2.56
8-14 days	10	1.12	0.53 - 2.33
15-30 days	18	1.43	0.82 - 2.50

* significant after adjustment of age, sex, HMO, calendar time, and receipt of MMR vaccine

Seizures after MMR vaccination

**Time since
vaccination**

Febrile seizures	No of events	Relative Risk RR	95% CI
Same day	0	-	-
<i>1-7 days</i>	<i>8</i>	<i>1.73</i>	<i>0.72 - 4.15</i>
<i>8-14 days</i>	<i>13</i>	<i>2.83</i>	<i>1.44 - 5.55</i>
15-30 days	11	0.97	0.49 - 1.95

* significant after adjustment of age, sex, HMO, calendar time, and receipt of DTwP vaccine

Additional febrile seizures

Corrected for background rates

- **Post DTwP**
 - 5.6 per 100.000 children (Calc A)
 - 8.9 per 100.000 children (Calc B)
- **Post MMR**
 - 25 per 100.000 children (Calc A)
 - 34 per 100.000 children (Calc A)

Elevated risk of seizures

- **DTwP**
 - RR 3.62 (CI 2.08 - 6.31) after DTwP same day
- **MMR**
 - RR 1.77 (CI 1.03 - 3.02) : 4 - 7 d post vacc
 - RR 2.68 (CI 1.84 - 3.90) : 8 - 14 d post vacc
- **Follow up**
 - no elevated risk of learning/developmental disabilities (0.56 CI 0.07 - 4.2)
 - no elevated risk of subsequent seizures (0.65 CI 0.32 - 1.35)

Konsequenzen

- DTwP
 - Studiendaten plausibel, da Polysaccharide pyrogen
 - Ersatz von DTwP durch DTaP, Fieberprophylaxe
- MMR
 - Studiendaten plausibel (Fieber und/oder Impfmasern ab 7 d pv)
 - dzt kein Ersatz möglich, Fieberprophylaxe !

Risk of wild type-measles USA Resurgence 1989-1991*

Cases	55,622
Age group affected	Children < 5 yrs
Hospitalizations	> 11,000 ($19.776:10^5$)
Death	125 ($225:10^5$)
Direct medical costs	> US\$ 150 million

Febrile seizures after MMR vacc: $25-34 :10^5$

* Pink Book 2000 CDC

MMR und Autismus I

- A POPULATION BASED STUDY OF MEASLES; MUMPS AND RUBELLA VACCINATION AND AUTISM

- Kohortenstudie 537.303 Kinder 1991-98 geb.
- Kein Thiomersal in dänischen Impfstoffen seit 1991

⇒ Conclusion: This study provides strong evidence against the hypothesis that MMR vaccination causes autism

- KM Madsen et al NEJM (Nov 2002); 347:1477-82

- Ursprung der Hypothese Wakefield (UK 1998), Febr 04 Koautoren haben Arbeit zurückgezogen, Resultat: viele vermeidbare Infektionen

MMR und Autismus II

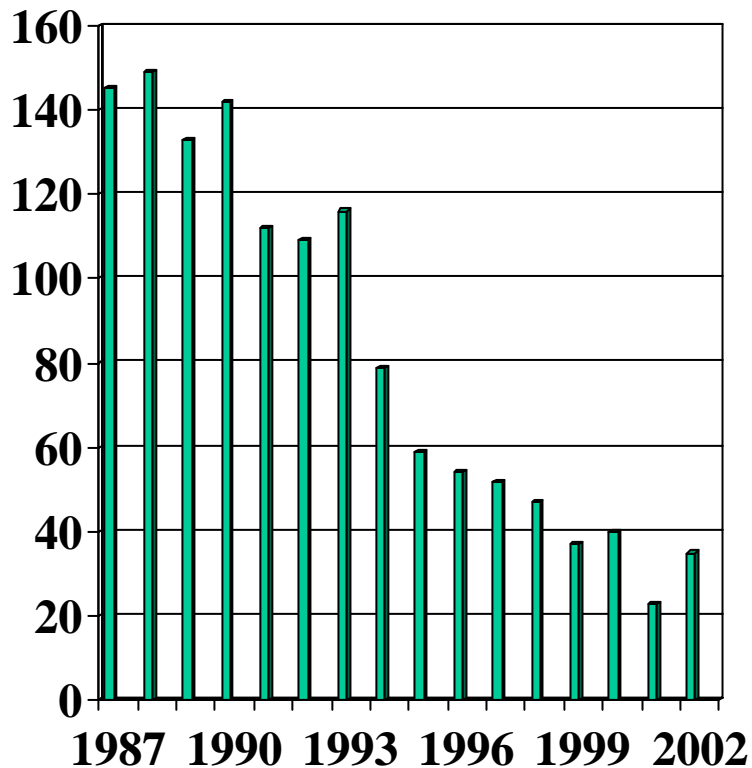
- Wakefield Lancet 363:1327 (17.4.2004)
 - The 1998 paper was a description of a possible new syndrom
 - ...this paper was not a scientific paper
 - ...no claim of a causal association with MMR was ever made
- High Court
 - ...has dismissed claims about the MMR jab as “junk science“ (The Observer 3.Aug.2003)

Multiple Sklerose und Impfungen

- Schubrisiko bei bestehender MS
 - Kein erhöhtes Risiko bei Tetanus, Influenza, Hepatitis B Impfung
 - C Confavreux et al NEJM 344:319-326 (2001)
- MS Risiko nach Hepatitis B Impfung
 - Kein Zusammenhang zwischen Hepatitis B Impfung und der Entwicklung einer MS
 - A Aschiero et al NEJM 344:327-332 (2001)
- FSME Impfung und MS
 - Kein Zusammenhang zwischen FSME Impfung MR-Aktivität, Schub oder Progression
 - Baumhackl U et al Vaccine. 2003; 21 Suppl 1:S56-61.

Es gibt ca 8.000 Menschen mit Multipler Sklerose in Österreich

SIDS Fälle in Ö und Impfungen



- Augenscheinlich kein Zusammenhang
 - Einführung von Hib
 - Einführung von HBV
- Protektiver Effekt der DTP-Impfung vor SIDS
 - SD Essery et al FEMS Immunol 25(1999)183-92

Typ-1-Diabetes mellitus und Impfungen I

- Workshop Institute for Vaccine Safety 1998
 - Selektive Impfstoffe haben eine Schutzwirkung gegen DM beim Tier, keine schlüssigen Daten beim Menschen
 - Bei keinem Impfstoff wurde gezeigt, dass er das DM Risiko erhöht
 - Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren tragen zum DM Risiko bei
- B. Keller-Stanislawski Bundesgesundheitsblatt. 2001;44:613-18

Typ-1-Diabetes mellitus und Impfungen II

- 739,694 Kinder dänische Kohortenstudie
 - 4,720,517 Personen-Jahre follow up 681 DM-Fälle
 - Kein erhöhtes DM Risiko bei
 - HIB, DT-IPV, DT-aPER-IPV, wPER, MMR, OPV
 - Generell erhöhtes DM Risiko bei Geschwistern mit DM, aber nicht bezüglich Impfungen.
- A Hviid et al NEJM 350:1398-1404 (1.April 2004)

Impfen und Atopie

- Prospektive Studie
 - 5 Jahre follow-up
- Geburtskohorte von 1314 Neugeborenen mit erhöhtem Atopie Risiko
- Die kumulative Zahl der Impfdosen korreliert invers zu Atopie Häufigkeit
 - MM, DT, wPER transiente Reduktion der Atopie

C Grüber et al Pediatrics 2003;111:282-288

Zusammenfassung

- Impfstoffe waren noch nie so sicher wie heute
- Viele sog. Impfkomplicationen haben sich als unbegründet herausgestellt.
- Seltene UAW werden in Überwachungssystemen erkannt
 - Verbesserungen sind möglich und werden auch durchgeführt
- Impfgegner arbeiten mit unwissenschaftlichen Methoden
 - Trotzdem müssen mit gut strukturierten Studien unwissenschaftliche Bedenken widerlegt werden.
 - Zusätzlich ist Öffentlichkeitsarbeit erforderlich, da der Schweregrad impfpräventabler Infektionen in Vergessenheit gerät
 - Werbeaktionen in den Medien für allgemein empfohlene Impfungen