

## // Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang //

D. OBERLE

D. MENTZER

F. ROCHA

R. STREIT

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Der aktuelle Impfkalender enthält eine Vielzahl von Impfungen, die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Kinder und Erwachsene zur Grund- und Auffrischimpfung empfohlen werden. Gleichzeitig besteht bei einem Teil der Bevölkerung Impfskepsis (engl. vaccine hesitancy), d. h. die Zögerlichkeit, sich selbst, die eigenen Kinder oder andere Schutzbefohlene impfen zu lassen. Ein Grund dafür ist die Furcht vor Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund möchten wir im vorliegenden Beitrag auf bekannte Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang eingehen.

### IMPFKOMPLIKATIONEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

#### Apnoe und kardiorespiratorische Ereignisse bei Frühgeborenen

Nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen sollen Neugeborene ab einem Alter von zwei Monaten gegen Tetanus (T), Diphtherie (D), Pertussis mit azellulärem Toxoid (aP), *H. influenzae* Typ B (Hib), Poliomyelitis (IPV), Hepatitis B (HBV), Pneumokokken und Rotaviren geimpft werden. Bei Frühgeborenen geschieht dies häufig in der Klinik unter kardiorespiratorischem Monitoring. In einer in Deutschland durchgeführten monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie an 473 Frühgeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 27,6 Schwangerschaftswochen (SSW) und einem medianen Geburtsgewicht von 910 g lag die Häufigkeit von Lokalreaktionen und Fieber nach Impfung bei jeweils 2,8 Prozent und für Apnoe sowie Bradykardie bei jeweils 10,8 Prozent.<sup>1</sup>

#### Hypoton-hyporesponsive Episode

Eine hypoton-hyporesponsive Episode (HHE) ist definiert als plötzliches Einsetzen von reduziertem Muskeltonus und verminderter Ansprechbarkeit mit Blässe oder Zyanose innerhalb von 48 Stunden nach Kinderimpfungen.<sup>2,3</sup> In der Regel findet man keine Auffälligkeiten im EKG oder EEG und auch nicht bei Blutzuckermessungen.<sup>4</sup> Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer HHE führen, sind unbekannt. Die HHE wurde zunächst vor allem mit der Ganzkeim-Pertussis (wP)-Impfung bei Kindern unter zwei Jahren in Verbindung gebracht. Einzelfallberichte und epidemiologische Studien weisen jedoch auf einen Zusammenhang auch mit anderen Impfungen hin,<sup>5-7</sup> insbesondere mit der Sechsfach (DTaP-HBV-IPV-Hib)-Impfung,<sup>7</sup> die kein wP-Antigen enthält.

#### Darminvagination

Darminvagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Abschnitt. Die häufigste Lokalisation ist ileozäkal. Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Typisch ist auch das Absetzen blutig-schleimigen Stuhls („himbeergeleeartig“). Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Darmverschlusses (Ileus) kommen. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis besteht.<sup>8-12</sup>

### Chronische Infektion

Lebendimpfstoffe im Allgemeinen sind kontraindiziert bei Immunsuppression und Rotaviruslebendimpfstoffe im Besonderen bei schwerem kombiniertem Immundefekt (severe combined immunodeficiency, SCID). Bei Patienten mit SCID zeigt sich nach der Geburt eine deutlich reduzierte Lymphozytenzahl ( $< 2000/\mu\text{l}$ ). B-, T- und/oder NK (natural killer)-Zellen sind stark erniedrigt oder fehlen vollständig. SCID-Kinder fallen durch sehr schwere Infektionen, v. a. Atemwegsinfektionen mit *Pneumocystis jirovecii* und *Candida albicans*, sowie gastrointestinale Infekte, v. a. mit Rotaviren, auf. Typisch sind Infektionen mit mehreren Erregern gleichzeitig. Dabei werden Infektionen diagnostiziert, die bei immunkompetenten Menschen in der Regel asymptomatisch verlaufen. Bei Säuglingen mit SCID führt eine Impfung mit Rotaviruslebendimpfstoffen zu einer schweren chronischen Rotavirusgastroenteritis verbunden mit Virämie und Ausscheidung (shedding) des Impfvirus.<sup>13–15</sup> Da es in Deutschland kein routinemäßiges Screening auf Immundefekte gibt, kann es immer wieder vorkommen, dass Säuglinge, bei denen SCID noch nicht diagnostiziert wurde, Impfungen mit Lebendvakzinen erhalten.

### Transmission (Übertragung des Impfvirus auf andere Personen) über die Muttermilch

Im Jahr 2010 wurde der erste bestätigte Fall einer Übertragung des Gelbfieberimpfvirus über die Muttermilch publiziert.<sup>16</sup> Eine Mutter klagte über zwei Tage anhaltende Beschwerden mit Kopfschmerzen, Unwohlsein und leichtem Fieber fünf Tage nach Gelbfieberimpfung. Ihr Kind, das zu dem Zeitpunkt voll gestillt war, wurde acht Tage nach Impfung der Mutter im Alter von 23 Tagen mit Krampfanfällen stationär aufgenommen und erhielt Antikonvulsiva i. v. Es wurde eine Meningoenzephalitis diagnostiziert, die mit Antibiotika und Virostatika behandelt wurde. Mithilfe einer RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) wurde das 17DD-Gelbfieberimpfvirus im Liquor nachgewiesen; daneben wurden Gelbfieberantikörper (IgM) in Serum und Liquor gefunden. Das Kind erholte sich vollständig und wurde nach 24 Tagen Klinikaufenthalt entlassen. Im Alter von sechs Monaten zeigte es eine unauffällige neurologische Entwicklung und altersgemäßes Wachstum. In den letzten Jahren wurden weitere Fallberichte über potenzielle Transmissionen vom Gelbfieberimpfvirus über die Muttermilch veröffentlicht.<sup>17, 18</sup> In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass es bei weiteren Vertretern der Familie Flaviviridae (Zika-, Japanisches-Enzephalitis-, FSME-, Powassan-, West-Nil- und Dengue-Virus) zu Übertragungen über die Muttermilch kommt.<sup>19</sup>

In der Fachinformation von Stamaril® (Sanofi Pasteur Europe, Lyon, Frankreich) heißt es: „Da ein mögliches Übertragungsrisiko des Impfvirus-Stammes von stillenden Müttern auf die Säuglinge besteht, darf Gelbfieber-Lebendimpfstoff nicht an stillende Mütter verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig indiziert, wie z. B. während einer Ausbruchskontrolle, und eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist erfolgt.“

### Fieberkrampf

Fieberkrämpfe sind Krampfanfälle, die bei hohem Fieber auftreten und in der Regel blande verlaufen. Wie bei fieberhaften Infekten können Fieberkrämpfe bei Kindern mit niedriger Krampfschwelle nach Impfungen bei Fieberanstieg auftreten. So untersuchten Duffy et al.<sup>20</sup> in den USA das Risiko für Fieberkrämpfe nach Impfung bei Kindern im Alter von einem bis fünf Monaten mithilfe des Self-Controlled-Case-Series (SCCS)-Designs und fanden ein Inzidenzratenverhältnis (IRR, incidence rate ratio) von 23,0 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 5,13–100,8) für Tag 0 (Impftag) und 1 nach Impfung verglichen mit Tag 14 bis 20 nach Impfung. Das attributable Risiko lag bei 3,93 Krampfanfällen (95%-KI: 1,68–6,17) pro 100.000 geimpfte Säuglinge. Während das sensible Zeitfenster für einen Fieberkrampf für Totimpfstoffe innerhalb von 72 Stunden nach Impfung liegt, erstreckt es sich für Lebendimpfstoffe vom fünften bis zwölften Tag nach Impfung.

Lebendimpfstoffe kommen im Gegensatz zu Totimpfstoffen ohne Adjuvanzen aus. Im Juli 2006 wurde Priorix-Tetra® (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland), ein Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Kombinationsimpfstoff, in Deutschland zugelassen. Nachdem eine Postmarketing-Studie ein mehr als zweifach erhöhtes relatives Risiko (RR 2,20; 95%-KI: 1,04–4,65) für Fieberkrämpfe in den Tagen fünf bis zwölf nach Gabe der ersten Dosis des in den USA zugelassenen MMRV-Kombinationsimpfstoffs ProQuad® (Merck and Co., Inc., US) verglichen mit der gleichzeitigen, aber getrennten Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln (MMR)- und Varizellen (V)-Impfstoffen (MMR + V) gezeigt hatte,<sup>21</sup> forderte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine Studie zum Risiko für Fieberkrämpfe nach Impfung mit dem in der EU zugelassenen MMRV-Kombinationsimpfstoff Priorix-Tetra®. Daraufhin untersuchten Schink et al.<sup>22</sup> in Deutschland bei Kindern unter fünf Jahren im Rahmen einer gematchten Kohortenstudie das Risiko für Fieberkrämpfe nach Verabreichung der ersten Dosis eines MMRV-Vierfachimpfstoffs im Vergleich zur gleichzeitigen, aber getrennten Gabe der ersten Dosen eines Dreifachimpfstoffs gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) und eines monovalenten Varizellenimpfstoffs (V). Die Untersuchung erfolgte im Auftrag des Zulassungsinhabers auf Basis von Abrechnungsdaten medizinischer Leistungen. In der Hauptrisikoperiode, vom fünften bis zwölften Tag nach Impfung, lag das adjustierte Odds Ratio (aOR) für Fieberkrämpfe nach MMRV verglichen mit MMR + V bei 3,5 (95 %-KI: 0,7–19,0). Dieses Ergebnis zog eine Änderung der STIKO-Empfehlung nach sich: Die erste Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sollte ab sofort in Form von zwei gleichzeitigen, aber getrennten Impfungen mit einem MMR-Dreifachimpfstoff und einem monovalenten Varizellenimpfstoff durchgeführt werden.

### **Immunthrombozytopenie**

Mit Immunthrombozytopenie (syn. idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP) wird eine Autoimmunerkrankung von unbekannter Ätiologie bezeichnet, die durch eine Thrombozytenzahl  $< 100.000/\mu\text{l}$  und durch das Vorkommen von kleinen Hauteinblutungen (Purpura) charakterisiert ist.<sup>23</sup> Eine Thrombozytopenie nach Immunisierung entsteht durch die Ausbildung von Autoantikörpern, die mit natürlich auf der Thrombozytenoberfläche vorhandenen Antigenen kreuzreagieren.<sup>24–26</sup> Für den MMR-Impfstoff wurde eine Inzidenz von ein bis drei Fällen von ITP pro 100.000 Impfdosen bei Kindern angegeben.<sup>27</sup> Das Zeitintervall zwischen MMR-Impfung und Symptombeginn beträgt bis zu sechs Wochen. ITP nach MMR-Impfung ist selbstlimitierend und heilt in 90 Prozent der Fälle innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung aus.<sup>28, 29</sup>

### **Anaphylaxie**

Bei Anaphylaxie handelt es sich um eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion auf einen äußeren Stimulus, die durch plötzlichen Beginn sowie Freisetzung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist und schnell zu einem lebensbedrohlichen Multiorganversagen führen kann. Eine Anaphylaxie nach Impfung erfordert schnelles therapeutisches Eingreifen und kann in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Eine deutschlandweite Untersuchung des PEI in Kooperation mit der Universitätskinderklinik Mannheim und dem RKI zur Häufigkeit der Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen zeigte in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist.<sup>30</sup> So liegt die Häufigkeit einer Anaphylaxie nach Impfung mit dem hexavalenten Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ B (DTaP-HBV-IPV-Hib) bei etwa 0,65 Fällen pro 1.000.000 verimpfte Dosen.<sup>30</sup>

### **Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle ggf. mit Entwicklung von sterilen Abszessen**

Adsorbatimpfstoffe werden intramuskulär verabreicht. Bekannte lokale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Aluminiumadjuvans in Impfstoffen sind Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet werden. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft können schon kleinste Mengen aluminiumadjuvantierter Impfstoffe beim Durchstechen der Haut in der Subkutis Granulome auslösen. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die in der Regel abheilen oder, in seltenen Fällen, chirurgisch behandelt werden müssen. Bei 85 Prozent der Impflinge mit Granulomen konnte in einer Studie eine Kontaktallergie gegen Aluminium nachgewiesen werden.<sup>31</sup>

### **IMPFKOMPLIKATIONEN BEI ERWACHSENEN**

#### **Schulterverletzung nach Impfung**

In der Literatur wurde über Verletzungen der Bursa subdeltoidea/subacromialis<sup>32, 33</sup>, des vorderen Astes des N. axillaris<sup>34</sup> und des N. radialis<sup>35</sup> nach Impfung in den M. deltoideus berichtet. Darüber hinaus wurden als absolute Raritäten auch Fälle einer Osteonekrose des Humeruskopfes nach Impfung beschrieben.<sup>36, 37</sup> Sie werden heute überwiegend unter dem Begriff der Schulterverletzung nach Impfung (shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA) zusammengefasst. In der Literatur findet man auch die Beschreibung dieser Komplikation als upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA).<sup>38</sup> Die Komplikation ist offenbar durch versehentliche Verletzung anatomischer Strukturen im Schulterbereich bei der intramuskulären Injektion in den M. deltoideus verursacht. Personen, die nach Verabreichung einer Impfung ohne vorherige Anamnese eines Traumas oder Krankheit in der Schulterregion persistierende Schmerzen mit konsekutiver Bewegungseinschränkung in der Schulter entwickeln, sollten einen Arzt aufsuchen. Im Rahmen der Differenzialdiagnose sollte SIRVA in Erwägung gezogen werden.<sup>35</sup> Die bildgebende Diagnostik erscheint als zuverlässigste Methode, um SIRVA gegenüber anderen neurologischen bzw. altersbedingten degenerativen muskuloskelettalen Erkrankungen abzugrenzen. Das Risiko für die Impfkomplication SIRVA soll mit der von Cross et al.<sup>35</sup> beschriebenen Injektionstechnik verringert werden. Hierbei sollte für die Injektion bei einem in 60 Grad abduzierten Arm der Bereich in der Mitte zwischen dem Acromion und Tuberositas deltoidea ausgewählt werden. Zusätzlich wird empfohlen, dass die zu impfende Person im Sitzen die Hand auf die Hüfte der gleichen Seite legen soll und der impfende Arzt den Zeigefinger auf dem Acromion platziert und den Daumen auf die Tuberositas deltoidea legt, um in der Mitte zwischen Zeigefinger und Daumen die Injektion zu setzen (Abbildung). Die Autoren vermuten, dass die Platzierung der Hand auf der Hüfte der gleichen Seite nicht nur den M. deltoideus entspannt, sondern auch bei adipösen Patienten dazu beiträgt, die Tuberositas deltoidea leichter zu erkennen.<sup>38</sup>



**Abbildung:**  
**Ermittlung der Injektionsstelle zu Vermeidung einer**  
**Schulterverletzung nach Impfung**  
(shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA)

## REFERENZEN

1. Furck A et al.: Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol.* 2010;30(2):118-121
2. Hopper JMH: Illness after whooping cough vaccination. *Med Officer.* 1961.106:241-244
3. Braun MM et al.: Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics.* 1998;102:E52
4. Vermeer-de Bondt PE et al.: Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine.* 2006;24(49-50):7066-7070
5. McPherson P, Powell KR: Hypotonic-hyporesponsive episode in a 7-month-old infant after receipt of multiple vaccinations. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):1010-1011
6. Fotis L et al.: Hypotonic hyporesponsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. *Turk J Pediatr.* 2014;56(4):427-429
7. Vigo A et al.: Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine: A description of 12 cases. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(6):1-4
8. Patel MM et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292
9. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29(16):3061-3066
10. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1427-1434
11. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370(6):513-519

## Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akut oder subakut verlaufende Polyneuritis mit multifokaler Demyelinisierung und/oder axonaler Schädigung im Bereich der Rückenmarkswurzeln und der peripheren Nerven. Initial herrschen Parästhesien und/oder Schmerzen vor, im weiteren Verlauf kommt es zu progredienten, distal beginnenden Paresen, die meist erst die Beine, dann die Arme betreffen (aufsteigende Lähmung). Die Paresen treten meist symmetrisch auf und breiten sich im Verlauf nach proximal aus. Das Vollbild bildet sich meist innerhalb von wenigen Tagen, selten innerhalb von Stunden oder zwei bis drei Wochen, aus. In manchen Fällen kommt es zur Atembeteiligung durch Zwerchfellparese, Fazialisparese oder gelegentlich auch Tetraplegie. Beim akuten GBS sind Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität für die meisten Patienten hoch, in der Remissionsphase bilden sie sich nur langsam und bei Erwachsenen häufig unvollständig zurück. GBS kann in jedem Alter auftreten, besonders häufig aber zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr und im frühen Erwachsenenalter. Die Inzidenz wird auf ein bis zwei Fälle pro 100.000 Personenjahre und die Mortalität auf drei bis sieben Prozent geschätzt. Eine seltene Variante des GBS ist das Miller-Fisher-Syndrom (FS). Zum Krankheitsbild gehören Augenmuskellähmung, Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe und Ataxie (Störung der Bewegungskoordination).

Die Ursache des GBS ist unbekannt, vermutet wird eine Autoimmunerkrankung mit einer Kreuzreaktion im Rahmen einer molekularen Mimikry mit Oberflächen-Polysacchariden. Häufig treten erste Symptome ein bis vier Wochen nach einem Infekt der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts auf. Auslösende Erreger sind z. B. *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalie-Virus (CMV) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV).

Bedenken hinsichtlich eines potenziell erhöhten Risikos für GBS nach Gripeschutzimpfung kamen während einer Massenimpfkampagne gegen die Schweinegrippe in den Jahren 1976–1977 in den USA auf.<sup>39–41</sup> Im Jahr 1976 kam es zu einem Ausbruch der Influenza A (H1N1) in Fort Dix, New Jersey, USA. Das Department of Health and Human Services der USA und andere Experten befürchteten eine Epidemie oder gar Pandemie und empfahlen, die US-amerikanische Bevölkerung zu immunisieren. So wurden in der kurzen Zeit von Oktober bis Dezember 1976 über 45 Millionen Amerikaner gegen die Schweinegrippe geimpft. Im gleichen Zeitraum wurden über 500 Fälle von GBS berichtet, darunter 25 Fälle mit tödlichem Ausgang. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für GBS wurde für Geimpfte vs. Nichtgeimpfte innerhalb von sechs bis acht Wochen nach Impfung gefunden. Schätzer für das relative Risiko bewegten sich zwischen 4,0 und 8,0. In kontrollierten Beobachtungsstudien wurde das attributable Risiko auf < 1 zusätzlichen Fall pro 100.000 Impfungen geschätzt.<sup>41</sup> In der Folge wurde in zahlreichen Studien auch das Risiko eines GBS nach saisonalen inaktivierten, trivalenten Grippeimpfstoffen untersucht. Mit der Ausnahme von zwei Studien, die ein leicht erhöhtes Risiko fanden, ergaben die Studien keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen GBS und saisonaler Influenzaimpfung.<sup>42</sup>

In einem kürzlich veröffentlichten Review gingen Principi et al.<sup>43</sup> detailliert auf den Zusammenhang zwischen Impfungen (MMR, HPV, Meningokokken<sub>A, C, Y, W-135</sub>, Influenza) und GBS ein. Die Autoren betonten, dass eine Assoziation zwischen Impfstoffgabe und GBS für die betrachteten Impfstoffe nie eindeutig nachgewiesen wurde, obwohl eine solche auch nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Die einzige Ausnahme sei ein Influenzaimpfstoff, der 1976 in den USA gegen die Schweinegrippe eingesetzt wurde (siehe oben). Weniger als ein zusätzlicher Fall von GBS pro 1.000.000 geimpfte Personen kann den betrachteten Impfungen (MMR, HPV, Meningokokken<sub>A, C, Y, W-135</sub>, Influenza) zugeschrieben werden. Das Risiko für GBS nach Gabe dieser Impfstoffe ist also, falls es denn überhaupt existiert, sehr gering.

12. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-512

13. Kaplon J et al.: Rotavirus vaccine virus shedding, viremia and clearance in infants with severe combined immune deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):326-328

14. Klinkenberg D et al.: Risk of Rotavirus Vaccination for Children with SCID. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):114-115

15. Rosenfeld L et al.: Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):841-843

16. CDC: Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(5):130-132

17. Traiber C et al.: Infant meningoenzephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(3):269-272

18. Kuhn S et al.: Case report: Probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ.* 2011;183(4):E243-245

19. Mann TZ et al.: Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(4):358-368

20. Duffy J et al.: Febrile Seizure Risk after Vaccination in Children One to Five Months of Age. *Pediatr Neurol.* 2017;76:72-78

21. Jacobsen SJ et al.: Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009;27(34):4656-4661

22. Schink T et al.: Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine.* 2014;32(6):645-650

23. Rodeghiero F et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393

### Gelbfieberimpfstoff-assoziierte neurotrope Erkrankung

Die Gelbfieberimpfstoff-assoziierte neurotrope Erkrankung (yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND) manifestiert sich mit einem schweren neurologischen Krankheitsbild (Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom oder akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]).<sup>44</sup> Laut Fachinformation von Stamaril® (Sanofi Pasteur Europe, Lyon, Frankreich), dem einzigen zurzeit in der EU zugelassenen Gelbfieberimpfstoff, führte YEL-AND in Einzelfällen zu einem bleibenden Schaden oder verlief tödlich. Die meisten Fälle wurden innerhalb von 60 Tagen nach Erstimpfung berichtet, wobei das Risiko bei Personen über 60 Jahren und bei Kindern im Alter unter neun Monaten (einschließlich Säuglinge, die das Impfvirus über die Muttermilch aufgenommen haben, siehe oben) höher zu sein scheint. Jedoch wurden Fälle jeden Alters beobachtet. Auch bei Immunkompromittierten ist das Risiko für YEL-AND offenbar erhöht. YEL-AND ist eine sehr seltene schwerwiegende Impfkomplication. Anhand einer Untersuchung im US-amerikanischen VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) von 2007 bis 2013 wurde die Melderate für YEL-AND nach Impfung mit YF-VAX® (Sanofi Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania/USA) auf acht Fälle YEL-AND pro 1.000.000 in den Umlauf gebrachte Impfdosen geschätzt.<sup>45</sup>

### Gelbfieberimpfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung

Die Gelbfieberimpfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung (yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD) ähnelt der Wildvirusinfektion, deren klinisches Bild von einem leichten fieberhaften Infekt bis zu einer schweren Erkrankung mit Gelbsucht und hämorrhagischen Manifestationen reicht. Laut Fachinformation von Stamaril® wurden ähnlich fulminante Verläufe wie bei der natürlich erworbenen Infektion berichtet. Die Letalität lag bei etwa 60 Prozent. YEL-AVD trat bei den berichteten Fällen in einem kürzeren Zeitfenster (zehn Tage) nach Erstimpfung wie bei YEL-AND auf. Als Risikofaktoren sind höheres Lebensalter (>60 Jahre) und eine anamnestic bekannte Dysfunktion des Thymus zu nennen. Auch YEL-AVD ist eine sehr seltene schwerwiegende Impfkomplication. Die Melderate für YEL-AVD nach Impfung mit YF-VAX® wurde auf drei Fälle YEL-AVD pro 1.000.000 in den Umlauf gebrachte Impfdosen geschätzt.<sup>45</sup>

### Makrophagische Myofasziitis

Bei der makrophagischen Myofasziitis (MMF) handelt es sich um eine entzündliche Veränderung in der Muskulatur, die 1998 erstmals in Muskelbiopsien aus dem Deltamuskel des Oberarms Erwachsener entdeckt und beschrieben wurde.<sup>46</sup>

MMF gehört nicht zu den bisher bekannten entzündlichen Myopathien, sondern stellt eine lokal eng umschriebene entzündliche Veränderung der Muskulatur in der Impfreion dar. Das typische histopathologische Bild umfasst geringe gemischte Infiltrate, hervorstechend sind Perjodsäure-Schiff-Reagenz(PAS)-positive Makrophagen. Mithilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden in diesen Makrophagen kristalline Einschlüsse gefunden, die als Aluminiumhydroxidkristalle identifiziert wurden.<sup>47</sup> Gewebsnekrosen oder (Fremdkörper-) Riesenzellen sind typischerweise nicht vorhanden. Dass es sich bei den beschriebenen kristallinen Einschlüssen um persistierendes Aluminiumhydroxid aus einer intramuskulär an dieser Stelle applizierten Impfung handelt, ist unumstritten und tierexperimentell bestätigt.<sup>48</sup> Möglicherweise bildet sich MMF schon früh in den ersten drei Monaten nach Impfung aus und kann möglicherweise noch viele Jahre nach Impfung persistieren.<sup>47, 49–51</sup> Manche Autoren sprechen deshalb von einem „vaccine tattoo“ als Kennzeichen einer vorausgegangenen Impfung.<sup>52, 53</sup>

Ein wissenschaftlicher Beleg, dass das Aluminium in den Impfstoffen tatsächlich ein monokausaler Auslöser einer MMF ist, fehlt jedoch bisher. Es gibt Hinweise, dass die Persistenz bzw. die Rückbildung von genetischen Determinanten abhängen.<sup>54</sup> So wurde eine erhöhte Häufigkeit von MMF bei Personen

24. Fujita H: Idiopathic thrombocytopenic purpura following viral infection. *Nihon Rinsho*. 2003;61(4):650-654

25. Johnsen J: Pathogenesis in immune thrombocytopenia: New insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:306-312

26. Okazaki N et al.: Detection of platelet-binding anti-measles and anti-rubella virus IgG antibodies in infants with vaccine-induced thrombocytopenic purpura. *Vaccine*. 2011;29(31):4878-4880

27. Cecinati V et al.: Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1158-1162

28. France EK et al.: Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e687-692

29. Black C et al.: MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):107-111

30. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):535-541

31. Bergfors E et al.: How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1297-1307

32. Atanasoff S et al.: Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA). *Vaccine*. 2010;28(51):8049-8052

33. Bodor M, Montalvo E: Vaccination-related shoulder dysfunction. *Vaccine*. 2007;25(4):585-587

34. Cook IF: Subdeltoid/subacromial bursitis associated with influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(3):605-606

35. Cross GB et al.: Don't aim too high: Avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician*. 2016;45(5):303-306

36. Messerschmitt PJ et al.: Progressive osteolysis and surface chondrolysis of the proximal humerus following

mit einem bestimmten HLA-Typ (HLA-DRB1\*01-Allele) beobachtet, der u. a. bei Zwillingen mit MMF identifiziert worden war.<sup>50</sup> Auch konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Aluminium und verschiedensten chronischen Krankheitsbildern hergestellt werden. Das Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO hat 2008 einen umfassenden Fragen- und Antwortkatalog zum Thema MMF veröffentlicht.<sup>55</sup>

### FAZIT

Die meisten Nebenwirkungen von Impfungen bei Kindern und Erwachsenen sind von milder und vorübergehender Natur. Daneben gibt es wenige Impfkomplicationen, bei denen ein Zusammenhang mit der Impfung als gesichert gilt. Hier sollte der behandelnde Arzt den Impflingen bzw. deren Sorgeberechtigten klare Anweisungen mit auf den Weg geben, was in einem solchen Falle zu tun ist (z. B. Aufsuchen einer Kinderklinik im Falle von Bauchschmerzen mit Schreiatteckungen nach Rotavirusimpfung).

Abschließend möchten wir festhalten, dass die Risiken impfpräventabler Erkrankungen die Risiken von Impfungen um ein Vielfaches übersteigen. Die zugelassenen Impfstoffe haben ein positives Nutzen-Risiko-Profil, d. h., sie sind gut wirksam bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

influenza vaccination. *Orthopedics*. 2012;35(2):e283-286

37. Kuether G et al.: Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1)v-2009 vaccination. *Vaccine*. 2011;29(40):6830-6833

38. Cook IF: An evidence based protocol for the prevention of upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA). *Hum Vaccin*. 2011;7(8):845-848

39. Langmuir AD: Guillain-Barré syndrome: The swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1979;72(9):660-669

40. Langmuir AD et al.: An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol*. 1984;119(6):841-879

41. Schonberger LB et al.: Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-123

42. Plotkin S et al.: Plotkin's Vaccines 7th Edition. Elsevier, Philadelphia 2017

43. Principi N, Esposito S: Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine*. 2018; pii: S0264-410X(18)30798-9

44. McMahon AW et al.: Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of 15 cases. *Vaccine*. 2007;25(10):1727-1734

45. Lindsey NP et al.: Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med*. 2016;23(5)

46. Gherardi RK, Chérin P: La myofasciite à macrophages: Une nouvelle entité. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM). *La Revue de médecine interne*. 1998;19:617-618

47. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1821-1831

48. Verdier F et al.: Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. *Vaccine*. 2005;23(11):1359-1367

49. Ryan AM et al.: Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(12):867-869

50. Israeli E et al.: Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(2):163-168

51. Rivas E et al.: Macrophagic myofasciitis in childhood: A controversial entity. *Pediatr Neurol*. 2005;33(5):350-356

52. Lach B, Cupler EJ: Macrophagic myofasciitis in children is a localized reaction to vaccination. *J Child Neurol*. 2008;23(6):614-619

53. Siegrist CA: Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Archives de pédiatrie organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2005;12:96-101

54. Authier FJ et al.: AlOH<sub>3</sub>-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(5):347-352

55. World Health Organization, Questions and Answers about macrophagic fasciitis (MMF). [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/questions/en/). Accessed 29 October 2018