

Rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe und Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen

Eine Bewertung der Spontanerfassungsdaten des Paul-Ehrlich-Instituts 1995 bis 2000

Zusammenfassung

Die Impfung gegen Hepatitis B wurde im Oktober 1995 von der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) in den Katalog der für alle Kinder und Jugendlichen empfohlenen Impfungen aufgenommen. Die zuvor in Deutschland praktizierte Impfung von Risikokollektiven hatte zwar zu einer Abnahme der Erkrankungsfälle bei Angehörigen von Heilberufen, nicht aber zu einer Beeinflussung der Inzidenz der Gesamtbevölkerung geführt. Die steigende Zahl der in den Jahren 1995 bis 2000 auf den deutschen Markt gebrachten Impfdosen lässt auf eine zunehmende Akzeptanz der Impfung durch die Kinderärzte schließen. Im Rahmen dieser Arbeit werden die spontan aus Deutschland gemeldeten Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Anwendung der rekombinanten Vakzine vorgestellt und diskutiert.

Schlüsselwörter

Hepatitis-B-Impfung ·
Unerwünschte Arzneimittelwirkung ·
Spontanerfassung · Nutzen-Risiko-Analyse

Die Hepatitis B – eine oftmals schwere und heimtückische Erkrankung

Der Erreger der Hepatitis B (Serumhepatitis) ist das Hepatitis-B-Virus (HBV), ein komplex aufgebautes Virus mit ca. 42–45 nm Durchmesser, das zur Familie der HEPADNA-Viren (leberassoziierte DNA-Viren) gehört und weltweit verbreitet ist. Erregerreservoir für das HBV ist das Blut von akut oder chronisch infizierten Personen. Weltweit sollen derzeit ca. 300 Mio. Menschen HBV-Träger sein. In Endemiegebieten (Südostasien, tropisches Afrika, Süd- und Mittelamerika) finden sich HBsAg-Trägeranteile von bis zu 30%, in Europa und Nordamerika unter 1% [1]. In den letzten Jahren war in Deutschland ein ansteigender Trend für HBV-Infektionen zu erkennen, derzeit infizieren sich hier schätzungsweise jährlich 50.000 Menschen mit dem HB-Virus [2]. Dies entspricht einer Inzidenz von rund 60 Infektionen pro 100.000 Einwohner, wobei etwa 25% der Fälle die Altersgruppe der 15- bis 25-Jährigen betreffen.

Eine Infektion erfolgt beim Menschen auf parenteralem Weg. Virusübertragungen sind bekannt durch Inokulation von Blut (Verletzungen) oder Kontakt mit Körpersekreten (z. B. beim Geschlechtsverkehr) infizierter Personen, weiterhin durch Verabreichung nicht ausreichend inaktivierter Blutprodukte oder unzureichend getesteten Transfusionsblutes. Andere iatrogene Übertragungswege sind kontaminierte Instru-

mente, Endoskope, Kanülen oder Akupunkturnadeln. Ebenfalls mit Risiken behaftet sind Tätowierungen und das immer populärer werdende „Piercing“. Eine perinatale Infektion von Kindern HBV-infizierter Mütter ist möglich.

Die Inkubationszeit der Hepatitis B beträgt meist 50–90 Tage, es sind allerdings Fälle mit Inkubationszeiten von 30–240 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 0,5–1% der Fälle einen fulminanten Verlauf mit letalem Ausgang, wobei die Wahrscheinlichkeit eines solchen Krankheitsgeschehens bei Kindern seltener ist als bei Erwachsenen. Hauptgefahr einer Hepatitis B ist der Übergang in eine chronische Verlaufsform. Neugeborene entwickeln zu etwa 90% chronische Infektionen, Kinder im Alter von ein bis fünf Jahren in etwa 40% der Fälle, während im höheren Alter nur ca. 5–10% chronische Verläufe vorkommen. Chronische HBV-Träger haben ein mehr als 200fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines primären Leberzellkarzinomes [3, 4].

Dr. Klaus Hartmann
Paul-Ehrlich-Institut,
Referat für Arzneimittelsicherheit, Postfach 1740,
63207 Langen, E-Mail: harkl@pei.de

K. Hartmann · B. Keller-Stanislawski

Yeast-derived Hepatitis B Vaccine and Spontaneously Reported Adverse Reactions. A Review of Cases 1995–2000

Abstract

In October 1995, after realising that the strategy of immunising only individuals at high risk for hepatitis B infections did not influence the incidence, the STIKO (permanent Committee on Vaccination at the Robert Koch-Institute) recommended the general immunisation of all infants and children. The number of paediatric doses of recombinant vaccine sold between 1995 and 2000 shows that HBV vaccination is widely accepted by paediatricians. The cases of suspected adverse reactions reported from the German spontaneous pharmacovigilance system are summarised and discussed.

Keywords

Recombinant Hepatitis B Vaccine ·
Adverse Drug Reaction ·
Spontaneous Reporting System ·
Risk-Benefit-Analysis

Originalien und Übersichtsarbeiten

Hepatitis-B-Impfstoffe

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 HBV-Impfstoffen. Diese auf gentechnologischem Wege hergestellten Präparate sind frei von humanen Plasmabestandteilen, das Problem der möglichen Kontamination ist somit gelöst. Zur Herstellung werden rekombinante, HBsAg-bildende Hefezellen gezüchtet, wobei das in den Zellen gebildete HbsAg (Hepatitis-B-Oberflächenantigen) 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 Protein aus humanem Plasma. Das gereinigte HBsAg wird an Aluminiumhydroxid adsorbiert. Eine Impfdosis enthält je nach Hersteller 10 mcg oder 20 mcg HBsAg, für Kinder steht ein dosisreduzierter Impfstoff mit 5–10 mcg HBsAg und für Dialysepatienten ein dosiserhöhter Impfstoff mit 40 mcg HBsAg zur Verfügung. Zur Grundimmunisierung der Säuglinge steht inzwischen auch ein hexavalenter Kombinationsimpfstoff mit Hepatitis-B-Komponente zur Verfügung, der alle durch die STIKO derzeit empfohlenen Komponenten in einer Spritze vereint. Hierdurch reduziert sich die Zahl der erforderlichen Injektionen, was die Akzeptanz durch die Pädiater und Eltern bezüglich der Hepatitis-B-Impfung steigert wird. Auch steht das rekombinante HbsAg in Kombination mit Hepatitis-A-Impfstoff und Haemophilus-influenzae-Typ-B- (Hib-)Impfstoff zur Verfügung.

Impfempfehlungen der STIKO

Da die früher in Deutschland propagierte selektive Impfempfehlung für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen keinen erkennbaren Einfluss auf die epi-

demologische Hepatitis-B-Infektionsrate hatte, entschloss sich die STIKO in ihrer Impfempfehlung vom Oktober 1995, die HBV-Impfung in den Impfkalender für Säuglinge und Kleinkinder aufzunehmen. Auch die WHO hatte bereits 1992 vorgeschlagen, eine generelle HBV-Impfung in allen Ländern bis zum Jahr 1997 einzuführen. Die Grundimmunisierung der Säuglinge soll durch drei Injektionen im dritten, fünften und dreizehnten Lebensmonat erfolgen, und alle ungeimpften Jugendlichen ab dem 13. Lebensjahr sollen ebenfalls geimpft werden. Die Krankenkassen haben sich zu einer allgemeinen Kostenübernahme für alle Personen bis zum 18. Lebensjahr bereit erklärt.

„1995 wurde die HBV-Impfung in den Impfkalender für Kinder und Jugendliche aufgenommen.“

Unabhängig davon sollen weiterhin auch Erwachsene mit erhöhtem Infektionsrisiko (medizinisches Personal, Dialyse- und Hämophiliepatienten, Familienangehörige chronischer Virusträger, Neugeborene HBsAg-positiver Mütter, homosexuell aktive Männer, Prostituierte, länger einsitzende Strafgefangene und intravenös Drogenabhängige) geimpft werden, wobei einschränkend angemerkt werden muss, dass nur bei ca. 30% der HBV-Infizierten ein besonderes Risiko ermittelt werden kann [5].

Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als die für Impfstoffe zuständige Bundesoberbehörde erfasst und bewertet alle in Deutschland von Angehörigen eines Gesundheitsberufes mitgeteilten Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Seit 1988 verpflichtet die Musterberufsordnung [6] alle deutschen Ärzte, ihnen aus ihrer Verordnungstätigkeit bekannt gewordene UAW-Fälle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zu berichten. Diese leitet die Fallberichte, die Impfstoffe, Sera und Blutprodukte betreffen, in anonymisierter Form an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Seit dem 1. Januar 2001 besteht nach § 6 Abs. 1, Nr. 3 des Infektionsschutzge-

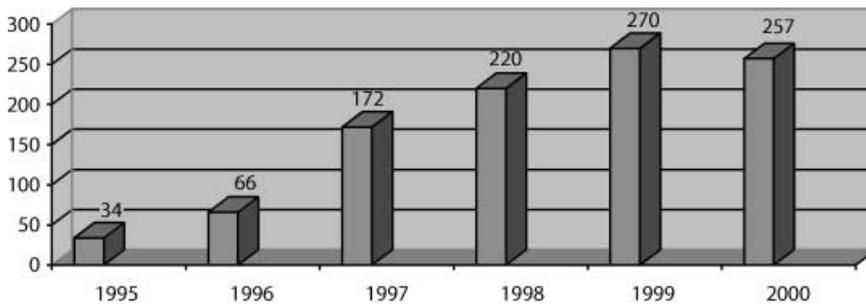


Abb. 1 ▲ Spontan gemeldete UAW-Verdachtsfälle nach Hepatitis-B-Impfung aus Deutschland

setzes eine gesetzlich geregelte Meldepflicht. Der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden Krankheitserscheinung ist namentlich an das Gesundheitsamt zu melden und von diesem in anonymisierter Form weiterzuleiten. In Abgrenzung von einem solchen „Verdacht auf Impfkomplication“ sind das übliche Ausmaß nicht überschreitende, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, nicht meldepflichtig, wie z. B.:

- ▶ für die Dauer von ein bis drei Tagen anhaltende Rötung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle,
- ▶ Fieber unter 39,5°C, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Unruhe, Schwellung der regionalen Lymphknoten
- ▶ oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer „Impfkrankheit“ (ein bis drei Wochen nach der Impfung), z. B. leichte Parotisschwellung oder ein Masern bzw. Varizellen ähnliches Exanthem oder leichte Arthralgien nach Verabreichung von auf der Basis abgeschwächter Lebendviren hergestellter Impfstoffe gegen Mumps, Masern, Röteln oder Varizellen.

Ausgenommen von der Meldepflicht sind auch Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache zugrunde liegt.

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. 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.

In diesem System der Arzneimittelüberwachung mit einem schwer schätzbaren Anteil nicht gemeldeter Verdachtsfälle („Under-Reporting“) können keine Inzidenzen für UAW angegeben werden. Zur Abschätzung eines möglicherweise vorhandenen Arzneimittelrisikos muss die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfallberichte in einem biologisch plausiblen „at-risk“-Intervall nach der Impfung mit der spontanen Inzidenz der Erkrankung in einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen werden. Ein großes Problem hierbei sind einerseits die oftmals nicht validierbaren Verdachtsfallberichte und andererseits das Fehlen von zuverlässigen epidemiologischen Daten für die Häufigkeit seltener Krankheitsbilder in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht. Die Bewertung des kausalen Zusammenhangs der beobachteten UAW-Verdachtsfälle wird im PEI anhand der allgemein anerkannten WHO-Kriterien vorgenommen:

Gesichert (certain): Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen infrage kommen. Des Weiteren

muss die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionversuch 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 wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionversuch 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 infrage 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.

Analyse der UAW-Verdachtsfälle nach Hepatitis-B-Impfung

In den Jahren 1995 bis 2000 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut aus Deutschland insgesamt 1.019 Verdachtsfallberichte unerwünschter Reaktionen nach Hepatitis-B-Impfung mitgeteilt, deren Verteilung auf die einzelnen Jahre in Abb. 1 dargestellt ist. Von diesen entsprachen 754 (74%) den Kriterien eines schwerwiegenden UAW-Verdachtsfalles (s. oben). Betrachtet man das Verhältnis zwischen der Anzahl der in Verkehr gebrachten Impfstoffdosen mit rekombinanter Hepatitis-B-Komponente (aus der sich die Zahl der tatsächlichen Impfungen näh-

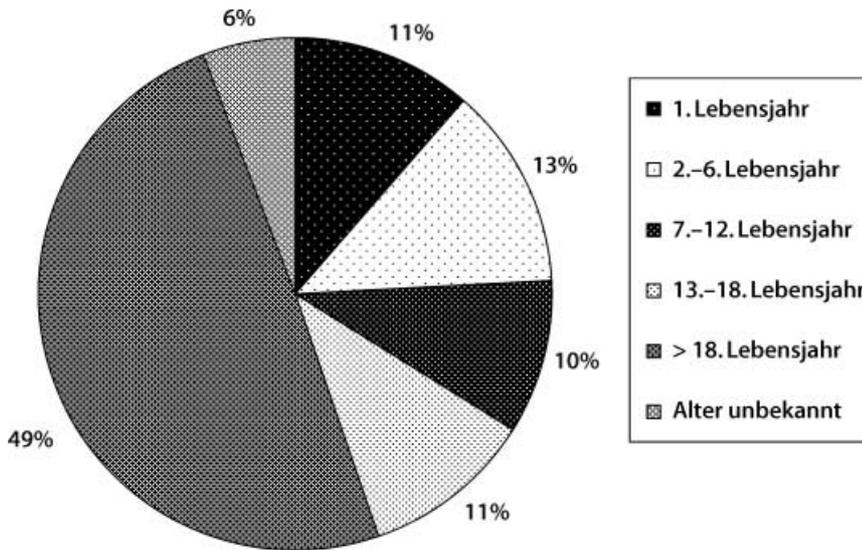


Abb. 2 ▲ **Lebensalter der betroffenen Impflinge**

rungsweise bestimmen lässt) und der Anzahl der spontan gemeldeten UAW-Verdachtsfälle, so ergibt sich im Mittel für den Zeitraum 1995 bis 2000 ein Verhältnis von einem Fallbericht auf ca. 41.000 Impfdosen und ein schwerwiegender UAW-Verdachtsfallbericht auf ca. 60.000 Impfdosen.

Das Lebensalter der in den UAW-Verdachtsfallberichten genannten Patienten zeigt die Abb. 2. Die Verteilung der in den UAW-Verdachtsfallberichten genannten Symptome und Diagnosen auf die 29 „System-Organ-Klassen“ (System-Organ-Classes, SOC) der WHO-Drug-Reaction-Terminology zeigt die Abb. 3. Hierbei ist zu beachten, dass in einer UAW-Verdachtsfallmeldung eine Vielzahl von Symptomen genannt sein kann, die auch verschiedenen SOC zugeteilt werden. Somit liegt die Zahl der im UAW-Profil genannten Symptome deutlich über der Anzahl der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle.

Der berichtete Ausgang der UAW-Verdachtsfälle wird in der Abb. 4 dargestellt, wobei weitere Erläuterungen bei der folgenden Falldarstellung zu finden sind. Eine Übersicht der Bewertungsergebnisse des kausalen Zusammenhangs zwischen der durchgeführten Impfung und der im weiteren Verlauf aufgetretenen Gesundheitsstörung nach den WHO-Kriterien zeigt Abb. 5. Hierzu muss noch angemerkt werden, dass im PEI für Fälle von berichteten Infektionen trotz einer vorherigen Schutzimpfung („Impfversager“) die Kausalitätskategorie 7 eingeführt wurde, da solche

Fälle nach dem WHO-System nicht zuzuordnen sind.

Spezielle Fallberichte und Erläuterungen

UAW-Verdachtsfälle mit letalem Ausgang

Insgesamt wurden dem PEI von 1995 bis 2000 16 UAW-Verdachtsfälle mit letalem Ausgang nach Impfung mit rekombinanter Hepatitis-B-Komponente mitgeteilt. Details zu diesen Verdachtsfällen zeigt Tabelle 1. In allen vier mit „möglicher Zusammenhang“ bewerteten Fällen konnte trotz umfangreicher Differenzialdiagnostik keine andere Ursache für die aufgetretenen Störungen eruiert werden und der zeitliche Abstand erscheint plausibel. Fall Nr. 16 wurde von den meldenden Kollegen publiziert [7].

Allergische Reaktionen

Insgesamt wurden 65 Verdachtsfälle allergischer oder pseudoallergischer Reaktionen mitgeteilt, von denen 55 als schwerwiegend beurteilt wurden. Um anaphylaktische Reaktionen vom Soforttyp mit lebensbedrohlichem Verlauf handelt es sich bei 16 Meldungen. Weitere 17 Fallberichte nennen Symptome wie Quincke-Ödem, Asthmaanfall, Dyspnoe, Kreislaufkollaps und Glottisödem und gehören somit wahrscheinlich ebenfalls zu den Sofortreaktionen. Die übrigen Verdachtsfallberichte beschreiben ver-

zögerte Reaktionen mit Urtikaria und Symptomen der Serumkrankheit. Auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahre entfielen 29 Meldungen.

Hautreaktionen

Über Hautreaktionen liegen dem PEI aus dem Beobachtungszeitraum 169 Verdachtsfallberichte vor. 88 Fallberichte betrafen Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre. Bei drei Impfungen (Alter: sechs Monate, ein Jahr und 20 Monate) wurde ein Gianotti-Crosti-Syndrom berichtet. Einzelfallberichte nannten das Erythema exsudativum multiforme, Lichen ruber planus, Alopecia areata und die Psoriasis als UAW. In den anderen Fallberichten werden z. T. generalisierte Exantheme (bullös, makulös, pustulös) beschrieben. 44 Meldungen wurden als schwerwiegend eingestuft.

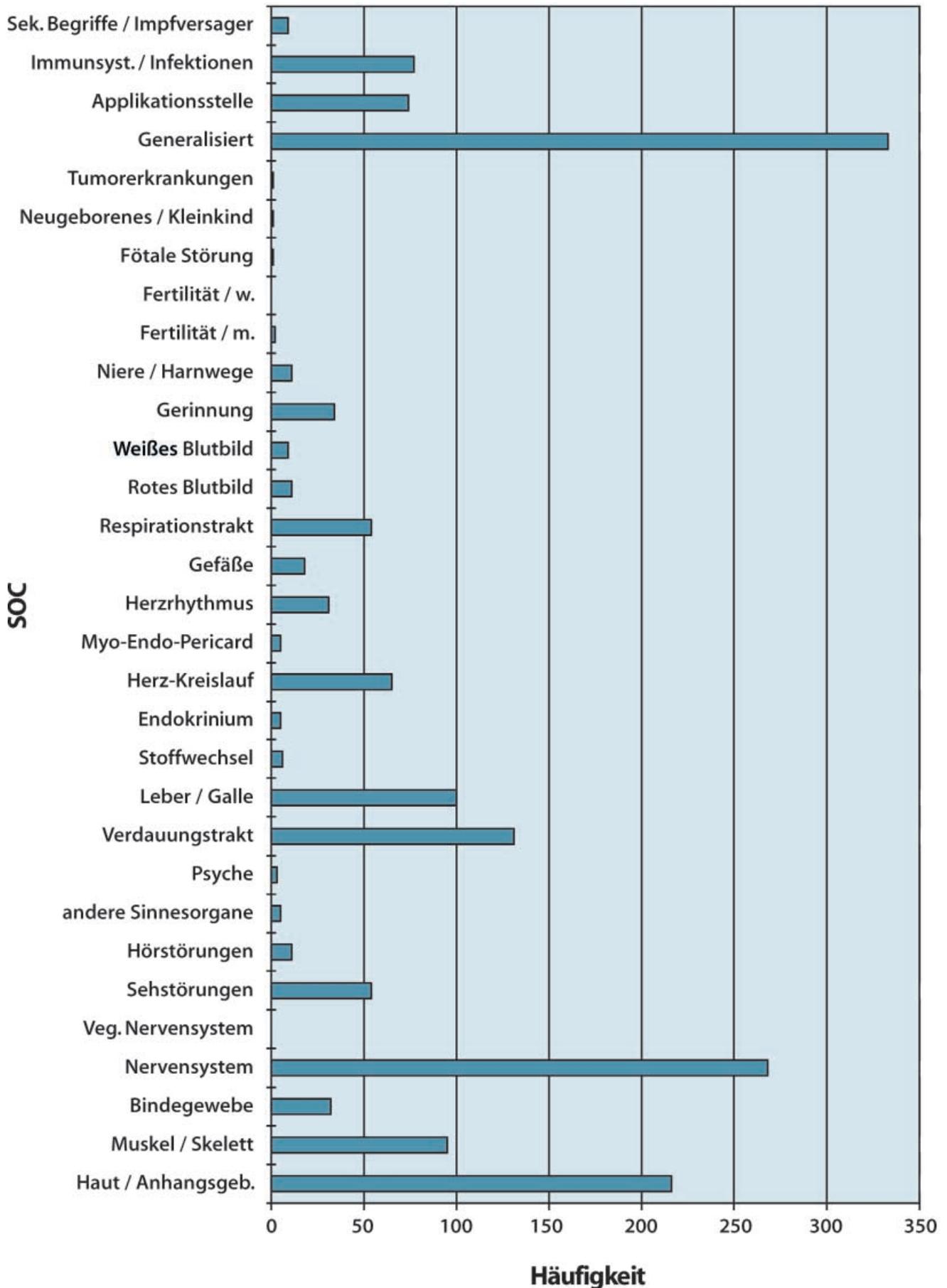
Hämatologische Reaktionen

Über hämatologische Reaktionen liegen dem PEI aus den Beobachtungszeitraum 48 Verdachtsfallberichte vor. In 34 Fällen wurde über ein thrombozytopenisches Geschehen berichtet, und sechsmal waren Anämien (davon in vier Fällen hämolytische Anämien) Gegenstand der Verdachtsfallmeldung. In jeweils zwei Fällen wurden eine Agranulozytose und eine Leukopenie und in vier Fällen eine Leukozytose mitgeteilt. Kinder waren in 26 Fallberichten betroffen, in drei weiteren wurde das Alter der Impflinge nicht mitgeteilt.

Muskuloskeletale Reaktionen

Über muskuloskeletale Reaktionen liegen dem PEI aus dem Beobachtungszeitraum 89 Verdachtsfallberichte vor, von denen 25 Kinder und Jugendliche betrafen. Die überwiegende Zahl der Meldungen bestand aus unspezifischen Muskel- und Gelenkschmerzen, die im Rahmen einer „grippeartigen“ Allgemeinreaktion berichtet wurden. 28 der Fallberichte wurden als schwerwiegend eingestuft. Berichtet wurden drei rheu-

Abb. 3 ► **„UAW-Profil“ des Hepatitis-B-Impfstoffs, Verteilung der berichteten UAW-Symptome und Diagnosen auf die unterschiedlichen Organsysteme**



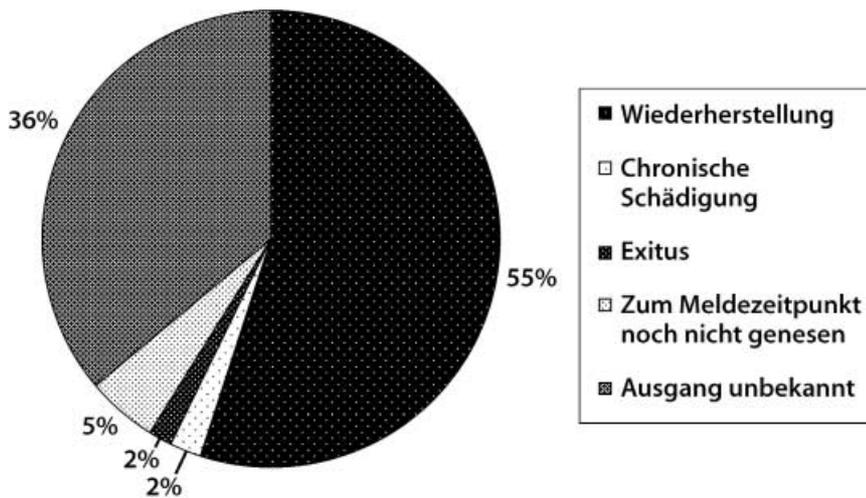


Abb. 4 ▲ Ausgang der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle

maartige Polyarthritiden, zwei Fälle von reaktiver Arthritis, zwei Fälle von Polymyositis, schwere Myalgien, Gelenkschwellungen und ein Fall einer Coxitis fugax bei einem siebenjährigen Jungen.

Neurologische Reaktionen

268 Fälle von neurologischen Störungen in zeitlichem Zusammenhang zur Hepatitis-B-Impfung wurden gemeldet. Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr waren in 137 Fallberichten betroffen, für zehn weitere Meldungen liegen keine Angabe zum Alter des Patienten vor. Berichtet wurden Fälle von Encephalomyelitis disseminata, Enzephalitiden, Myelitiden, Meningitiden, Krampfanfällen, Guillain-Barré-Syndromen und Neuritiden, wobei hiervon die Fazialispareesen mit 28 Einzelfallmeldungen den größten Anteil hatten. Eine Übersicht ausgewählter neurologischer Diagnosen und die Verteilung auf Kinder und Erwachsene zeigt Tabelle 2.

Ophthalmologische Reaktionen (einschließlich Sehnervenschäden)

Über ophthalmologische Reaktionen und isolierte Schädigungen des Sehnervens liegen dem PEI aus dem Beobachtungszeitraum 39 Verdachtsfallberichte vor. Berichtet wurden 14 Einzelfälle von Optikusneuritis oder retrobulbärer Neuritis ohne weitere neurologische Symptome. Im Falle eines Kindes kam es in der Folge der Hepatitis-B-Impfung zu einer Optikusatrophie, deren Ursache trotz umfangreicher Differenzialdiagnostik

letztlich nicht geklärt werden konnte. Eine impfbedingte Neuritis mit postneuritischer Atrophie und dauerhaftem Sehverlust erschien möglich, und der Fall wurde vom zuständigen Versorgungsamt als Impfschaden anerkannt. Außer diesem Fallbericht wurden in der Altersgruppe der Kinder noch eine Iritis, eine Retinitis und eine Iridozyklitis berichtet. Auch bei Erwachsenen liegen drei Fallberichte über Iridozyklitis vor, je einmal wurde eine Uveitis bzw. Retinitis berichtet.

Diskussion

Seit 1995 konnte der PEI einen konstanten Anstieg der UAW-Verdachtsfallmel-

dungen nach Hepatitis-B-Impfung in Deutschland registrieren, was auf die wachsende Durchimpfungsrate bei Kindern und Jugendlichen zurückzuführen ist. Die Melderate betrug zwischen 1995 und 2000 im Durchschnitt eine UAW-Meldung auf 41.000 abgegebene Impfstoffdosen, wobei etwa 70% der registrierten Fallberichte als „schwerwiegend“ klassifiziert wurden. Dies entspricht einer Melderate für schwerwiegende Verdachtsfallberichte von ca. 1:60.000. Diese Daten belegen die insgesamt gute Verträglichkeit der rekombinanten Vakzine und bestätigen die Ergebnisse von verschiedenen Postmarketing-Untersuchungen [8, 9]. Während durch die Änderung der Impfpfehlungen die UAW-Melderate insgesamt unbeeinflusst blieb, wurden zunehmend auch aus Deutschland neurologische Erkrankungen nach der Impfung berichtet. Bei Kindern waren dies überwiegend Fazialispareesen und Krampfanfälle/Fieberkrämpfe.

„Die Meldedaten belegen die gute Verträglichkeit der rekombinanten HBV-Vakzine.“

Einzelfallberichte nach Anwendung des Erwachsenenimpfstoffes beschreiben demyelinisierende Erkrankungen wie Encephalomyelitis disseminata, Optikusneuritis, Myelitis transversa, akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Bei

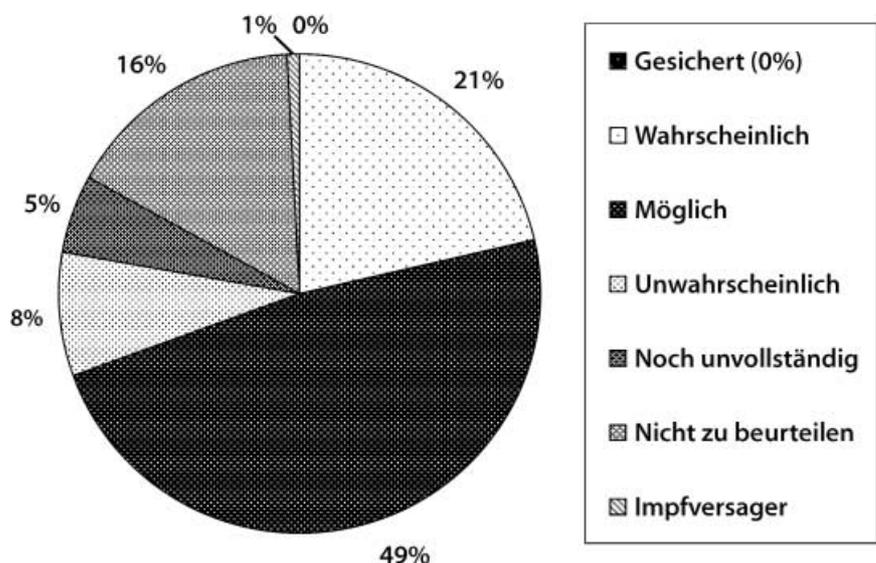


Abb. 5 ▲ Ergebnisse der UAW-Verdachtsfallbewertung im PEI nach den WHO-Kriterien

Tabelle 1

UAW-Verdachtsfälle mit letalem Ausgang

Fall	Patient	Impfung	UAW	Kausalität nach WHO-Kriterien	Impfdatum	UAW-Beginn	Bemerkung
1	3 Monate	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	5.10.1999	6.10.1999	SIDS durch Obduktion bestätigt
2	3 Monate, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Noch nicht abgeschlossen	15.11.2000	17.11.2000	Toxikologie und Neuropathologie stehen noch aus, PEI wird informiert
3	4 Monate, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	27.2.1997	17.3.1997	Keine Obduktion, unplausibles Intervall
4	3 Monate, weiblich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	17.11.2000	17.11.2000	SIDS durch Obduktion bestätigt
5	2 Monate, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	28.9.1998	13.10.1998	Keine Obduktion, unplausibles Intervall
6	6 Monate, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	V.a. plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	21.8.1998, 20.11.1998	21.11.1998	Obduktionsergebnis liegt nicht vor
7	3 Monate, männlich	Hepatitis B	Plötzlicher Kindstod (SIDS)	Unwahrscheinlich	29.12.1997	31.12.1997	SIDS durch Obduktion bestätigt
8	3 Monate, weiblich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Epilepsie, Fieberkrampf, V.a. virale Myokarditis u. Hepatopathie	Unwahrscheinlich	23.05.1996	27.05.1996	Keine Obduktion
9	6 Monate, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Fieber, Fieberkrampf, V.a. Sepsis bei Immundefekt, Hirnödem	Unwahrscheinlich	15.2.1996	10.3.1996	Obduktion ergab einen Immundefekt
10	2 Jahre, männlich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio (IPV), Hepatitis B	Hirnödem, V.a. Enzephalopathie	Möglich	16.11.2000	17.11.2000	Obduktion zeigte ein massives Hirnödem
11	7 Jahre, weiblich	Hepatitis B	Hepatozelluläres Karzinom mit pulmonaler Metastasierung, Fieber, Infekt	Unwahrscheinlich	12.3.1998	23.3., 5.5.1998	Kein Zusammenhang
12	2 Jahre, weiblich	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Hepatitis B	Zyanose, Tod unklarer Ursache	Unwahrscheinlich	23.11.1999	23.11.1999	Pena-Shokeir-Syndrom
13	52 Jahre, weiblich	Hepatitis B, Hepatitis A	Beinbetonte axonale Polyneuropathie, Tetraparese	Möglich	6.10.1998	Ende 10/1998	Progredienter Verlauf über ca. 4 Wochen, Tod durch Pneumonie
14	76 Jahre, weiblich	Hepatitis B	Akutes Leberversagen, Sepsis	Möglich	1.5.1997	6.5.1997	V.a. toxisch-medikamentöse Genese, keine Hepatitis
15	24 Jahre, weiblich	Hepatitis B	V.a. Enzephalitis, Übelkeit, Fieber, Exanthem, Meningismus, Sepsis	Unwahrscheinlich	13.8.96	14.8.96	Herpesenzephalitis, Tod durch Sepsis
16	37 Jahre, männlich	Hepatitis B	Guillain-Barré-Syndrom, Paresen und Parästhesien, metallischer Geschmack	Möglich	20.3.97	Ca. 27.3.97	Der Fall wurde publiziert

Tabelle 2

Neurologische UAW-Verdachtsfälle nach Hepatitis-B-Impfung 1995–2000

	Multiple Sklerose	Aseptische Meningitis	Transverse Myelitis	Fazialisparese	Sonstige Paresen	GBS	ADEM/ Enzephalitis	Krampfanfälle
Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahre)	2 (17 bzw. 18 Jahre)	7	1	9	6	8	9	61 (20 Fieberkrämpfe)
Erwachsene	17 ^a	1	4	6	8	5	5	10
Gesamt	19	8	5	15	14	13	14	71
Im plausiblen ^b „at risk“-Intervall	5 ^c	6	5	5	9	8	6	/

^a 6 Verdachtsfälle von MS mit Optikusneuritis, 1 Verdachtsfall DD: ADEM.

^b Für demyelinisierende Erkrankungen wird ein Intervall von 5 Tagen bis zu 6 Wochen p.v. als plausibel angesehen [13].

^c In einem dieser Verdachtsfallberichte wird eine positive Reexposition berichtet.

ADEM akute demyelinisierende Enzephalomyelitis, DD Differenzialdiagnose, GBS Guillain-Barré-Syndrom, MS multiple Sklerose

diesen Krankheitsbildern wird derzeit von einem immunologischen Pathomechanismus ausgegangen. Ferner wurden dem PEI bei Kindern und Erwachsenen neben akuten allergischen Reaktionen im Gefolge der Impfung auch weitere Einzelfallberichte von (möglicherweise) immunologisch ausgelösten Erkrankungen mitgeteilt. Dies sind vor allem Arthritiden, thrombozytopenische Purpura, Erythema exsudativum multiforme und Uveitis.

Die Mehrzahl der Fallberichte zeichnet sich durch einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Hepatitis-B-Impfung und den beschriebenen Reaktionen aus. Im Rahmen der Bewertung des kausalen Zusammenhanges sind nun prinzipiell die folgenden Möglichkeiten zu berücksichtigen:

- zufälliges Zusammentreffen von Erkrankung und Impfung,
- die Verursachung einer Erkrankung durch die Impfung,
- die Auslösung einer Erkrankung durch die Impfung, die allerdings auch bei vorbestehender Prädisposition des Impflinges durch Einwirkung anderer Faktoren zum Ausbruch gekommen wäre.

Da es sich bei den gemeldeten schwerwiegenden postvakzinalen Erkrankungen um extrem seltene Ereignisse handelt, ist in Anbetracht der großen Anzahl verabreichter Impfstoffdosen mit koinzidenten Ereignissen zu rechnen. So werden z. B. vorübergehende Fazialisparesen auch in der Folge von banalen vi-

ralen Infekten beobachtet, die bei Kindern sehr häufig vorkommen.

Andererseits sind im Rahmen der Hepatitis-B-Infektion extrahepatische, immunologisch vermittelte Komplikationen bekannt [10]. Darüber hinaus wurde über eine Reihe gut dokumentierter Einzelfälle, z. T. mit positiver Reexposition, von verschiedenen Erkrankungen mit vermutlich immunologischer Pathogenese nach Hepatitis-B-Impfung in der wissenschaftlichen Literatur berichtet [11]. Aus heutiger Sicht handelt es sich bei den beschriebenen Komplikationen um immunologische Reaktionen, denen bei vorhandener Erkrankungsneigung des Patienten eine Vielzahl verschiedener Triggerfaktoren vorangehen können. So werden z. B. für das Guillain-Barré-Syndrom mechanische Einwirkungen (Trauma, chronische Belastungen), psychische Belastungen, Stress, Infektionskrankheiten, Inkorporation von (artfremdem) Eiweiß, maligne Lymphome und Impfungen als mögliche Auslöser beschrieben. Herroelen [12] beobachtete bei zwei Impflingen nach Hepatitis-B-Impfung akute Erkrankungen, die der Encephalomyelitis disseminata (ED) ähnlich waren und die als akute demyelinisierende Enzephalomyelitiden (ADEM) klassifiziert wurden. Bemerkenswert war in beiden Fällen das Vorliegen eines HLA-Haplotyps DR2/B7. Die Autoren interpretierten den demyelinisierenden Erkrankungsprozess als immunvermittelt bei genetisch fixierter Suszeptibilität.

Als mögliche Pathomechanismen der beobachteten immunologischen

Komplikationen werden die Bildung von Immunkomplexen und die sog. „molecular mimicry“ diskutiert. Immunkomplexe, die HBs-Antigen enthalten, wurden im Serum und in Geweben von Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis B sowie bei chronischen Virusträgern nachgewiesen. Immunkomplexerkrankungen, ähnlich der Serumkrankheit, mit extrahepatischer Manifestation wie Glomerulonephritis, Arthritis, Polyarthritiden, Erythema multiforme, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom wurden in der Prodromalphase (Vorläuferstadium) der Hepatitis-B-Infektion beschrieben. Als Pathomechanismus wurde die Ablagerung solcher Immunkomplexe im Gewebe mit nachfolgender Komplementaktivierung vermutet. Möglicherweise führt auch die Hepatitis-B-Impfung bei Antigenüberschuss zur Bildung von löslichen Immunkomplexen im Serum, die sekundär zu Erkrankungen führen können [13]. Eine immunologische Reaktion im Sinne einer Immunkomplexerkrankung wird z. B. bei den nachweislich vorhandenen Gelenkaffektionen nach Hepatitis-B-Impfung vermutet [14]. Die Inzidenz dieser zu meist vorübergehenden, maximal wenige Wochen andauernden Beschwerden wird mit $\leq 1\%$ angegeben. Erst kürzlich publizierten Ranieri et al. die Kasuistik eines Patienten, der in zeitlichem Zusammenhang zu einer Hepatitis-B-Impfung an einer Hepatitis erkrankte und im Rahmen eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) verstarb [15]. Die Obduktion ergab keinen Hinweis auf eine Infektion der Lunge, vielmehr

fanden sich in den Alveolen Ablagerungen von HBsAg und HbcAg, und in den hyalinen Membranen konnten IgE, IgG und IgM nachgewiesen werden. Immunchemische Untersuchungen der Niere und der Leber ergaben ähnliche Befunde. Der Patient litt offenbar an einer klinisch stummen Hepatitis B (vor der Impfung HBsAG negativ).

Die „molecular mimicry“-Hypothese besagt, dass ein bestimmtes Antigen, z. B. ein virales oder bakterielles Protein, große Ähnlichkeit mit körpereigenen Strukturen aufweist und dass bei Kontakt mit diesem Agens (Infektion oder Impfung) auch eine Immunreaktion gegen diese Strukturen (z. B. Myelin) ausgelöst wird. Die serogenetische Polyneuritis und das GBS wären nach diesem Konzept das Ergebnis einer pathologischen immunologischen Kreuzreaktion. In Folge einiger Impfkampagnen scheint die Inzidenz des GBS erhöht [16]. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass Impfungen zur Gesamtinzidenz des GBS wesentlich beitragen. Ein Fall von GBS nach Anwendung der rekombinanten Hepatitis-B-Impfung bei einem siebenjährigen Mädchen wurde berichtet [17]. Eine Untersuchung aus den USA zeigte nach Applikation des Plasmaimpfstoffes eine erhöhte GBS-Inzidenz [18]. Im September 1998 wurde von der WHO ein dreitägiges Expertentreffen organisiert, um den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zusammenzufassen. Als Ergebnis der Konferenz wurde mitgeteilt, dass es nach derzeitigem Kenntnisstand auf der Grundlage der langjährigen internationalen Postmarketing-Erfahrung keine Anhaltspunkte für die Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen dem Auftreten von demyelinisierenden Erkrankungen, wie z. B. der ED, und der Hepatitis-B-Impfung gebe. Gegen einen kausalen Zusammenhang spricht auch die

Tatsache, dass die geographische Inzidenz und die Prävalenz der Hepatitis B genau entgegengesetzt zu den Verhältnissen bei der ED stehen. Skandinavien und Nordeuropa haben die höchste Inzidenz für die ED und die niedrigste Hepatitis-B-Infektionsrate, während dies für Afrika und Asien genau umgekehrt ist. Wenn es wenig wahrscheinlich ist, dass das Hepatitis-B-Virus eine ED-Erkrankung auszulösen vermag, so erscheint es noch weniger plausibel, dass dies durch den Impfstoff geschieht. Möglicherweise werden neuere, noch nicht abgeschlossene epidemiologische Untersuchungen aus Frankreich zur weiteren Klärung beitragen.

Aufgrund der extrem seltenen Meldungen lässt sich derzeit ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neurologischen und autoimmunologischen Komplikationen und der rekombinanten Hepatitis-B-Impfung nicht eindeutig belegen, aber auch nicht definitiv ausschließen. Das relative Risiko ist im Vergleich zum präventiven Vorteil jedoch als gering einzuschätzen.

Literatur

1. Quast U (1993) Reaktionen und Nebenwirkungen bei Impfungen. In: Quast U, Thilo W, Fescharek R (Hrsg) *Impfreaktionen: Bewertung und Differentialdiagnose*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, S 60
2. Informationsdienst des Deutschen Grünen Kreuzes DGK 3/1996
3. Jilg W (1996) Gründe für eine generelle Impfung gegen Hepatitis B. *Dtsch Ärztebl* 47:3122–3126 [Sonderdruck]
4. Kralj N, Hofmann F, Michaelis M, Berthold H (1998) Zur gegenwärtigen Hepatitis-B-Epidemiologie in Deutschland. *Gesundheitswesen* 60:450–455
5. Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut (2001) *Impfempfehlungen der STIKO*. Epidemiologisches Bulletin 28
6. Bundesärztekammer (1988) Berufsordnung für die deutschen Ärzte. *Dtsch Ärztebl* 85:3601
7. Sindern E, Schröder JM, Krismann M, Malin JP (2001) Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and letal outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 186:81–85
8. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble B, Wainwright K (1992) Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med* 3:254–256
9. Niu MT, Davis D, Ellenberg S (1996) Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Event Reporting System. *Ped Infect Dis J* 15:771–776
10. London WT (1977) Hepatitis B virus and antigen-antibody complex diseases (editorial). *N Engl J Med* 296:1528–1529
11. Grotto I, Mandel Y, Ephrost M, Ashkenzai I, Shemer J (1998) Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B-vaccine – a review. *Vaccine* 16/4:329–334
12. Herroelen L, DeKeyser J, Ebinger G (1991) Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 338:1174–1175
13. Carmeli Y, De-Medina T (1993) Serious hepatitis B vaccine adverse reactions, are they immune-mediated? *Vaccine* 11/13:1358–1359
14. Gross K, Combe C, Krüger K, Schattenkirchner M (1995) Arthritis after hepatitis B vaccination. *Scand J Rheumatol* 24:50–52
15. Ranieri VM, Dell'Erba A, Gentile A et al. (1997) Liver inflammation and acute respiratory distress syndrome in a patient receiving hepatitis B vaccine. A possible relationship? *Intensive Care Med* 23:119–121
16. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M (1984) An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre-syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 119:841–879
17. Tuohy PG (1989) Guillain Barre syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *N Zealand Medical J* 3:114–115
18. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA et al. (1988) Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination – experience of the first years. *Am J Epidemiol* 127/2:337–352