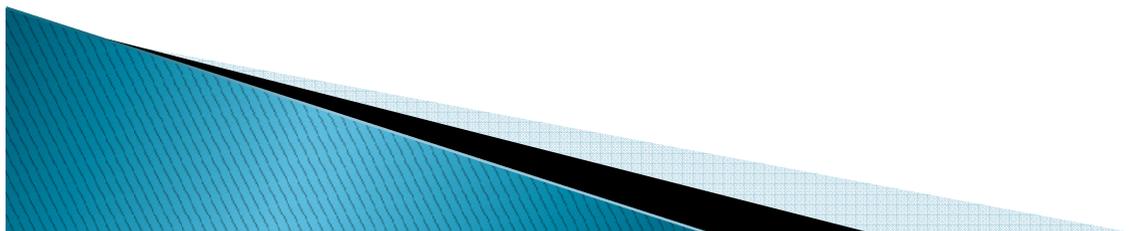




# Impfreaktionen Impfnebenwirkungen „Impfschäden“

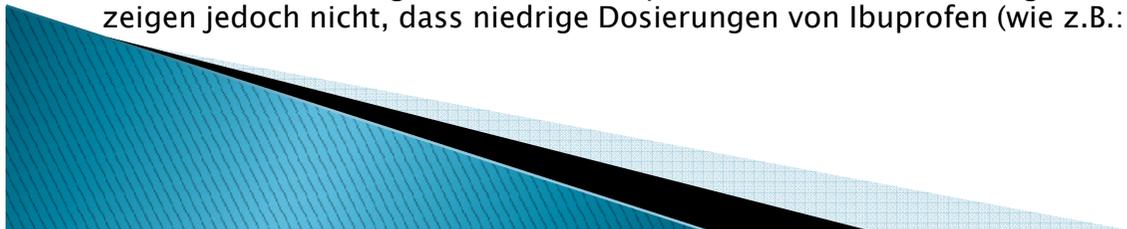
Doz. Dr. Ursula Hollenstein  
FÄ für Infektionen und Tropenmedizin  
Traveldoc, Wien

Kein Impfstoff kann – trotz intensiver  
Überwachung und Qualitätssicherung in  
Herstellung, Zulassung und Anwendung  
– vollständig nebenwirkungsfrei sein.



▶ *Gastrointestinale Risiken*

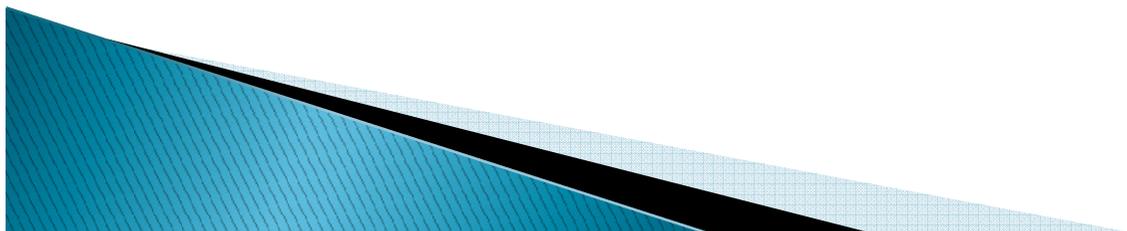
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit anderen NSAIDs einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer ist zu vermeiden.
- ▶ Ältere Patienten: Ältere Patienten haben eine erhöhte Häufigkeit von NSAID-NEBENWIRKUNGEN, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).
- ▶ Gastrointestinale Blutung/Ulkus/Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAIDs gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen oder auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese.
- ▶ Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist höher mit steigender NSAID-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden und auch für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen, behandelt werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).
- ▶ Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere wenn sie älter sind, sollten jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße für die Anfangsphase der Therapie.
- ▶ Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für
- ▶ Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie
- ▶ Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder
- ▶ Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).
- ▶ Falls bei Patienten unter Behandlung mit Ibuprofen eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
- ▶ NSAIDs sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).
- ▶ *Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiken*
- ▶ Besondere Vorsicht (Rücksprache mit Arzt oder Apotheker) ist vor Beginn der Behandlung bei
- ▶ Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese erforderlich, da Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme in Verbindung mit NSAID-Therapie berichtet wurden.
- ▶ Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Ibuprofen, insbesondere bei einer hohen Dosis (2400 mg täglich) und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Daten aus epidemiologischen Studien zeigen jedoch nicht, dass niedrige Dosierungen von Ibuprofen (wie z.B.:  $\leq 1200$  mg/Tag) mit einem erhöhten Risiko einen



- ▶ Myokardinfarkt zu erleiden, verbunden sind.
- ▶ *Hautreaktionen*
- ▶ Sehr selten wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAIDs schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens–JohnsonSyndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass die Patienten das höchste Risiko für diese Reaktionen früh im Therapieverlauf haben: der
- ▶ Beginn der Reaktion trat in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats ein. Ibuprofen sollte beim ersten Auftreten von Exanthem, Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt werden.
- ▶ Vor allem Varizellen können Verursacher schwerwiegender Komplikationen von Haut- und
- ▶ Weichteilinfektionen sein. Bis heute kann eine Mitwirkung von NSAIDs an der
- ▶ Verschlechterung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist es ratsam, die Anwendung von Ibuprofen bei Vorhandensein von Varizellen zu vermeiden.
- ▶ *Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit:*
- ▶ – systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8)
- ▶ – angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie)
- ▶ – eingeschränkter Nierenfunktion (da bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion eintreten kann)
- ▶ – Dehydratation
- ▶ – Leberfunktionsstörungen
- ▶ – unmittelbar nach einem größeren chirurgischen Eingriff
- ▶ – Heuschnupfen, nasalen Polypen, chronischer Nasenschleimhautschwellung oder chronischobstruktiven Atemwegserkrankungen, da für diese ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können als Asthma–Attacken (sogenanntes analgetisches Asthma), Quincke–Ödeme oder Urtikaria in Erscheinung treten.
- ▶ – Allergien gegenüber anderen Substanzen, da unter Verwendung von *Ibuprofen ratiopharm 2/4 % Sirup für Kinder* ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.
- ▶ *Weitere Informationen:*
- ▶ Sollte von ärztlicher Seite eine längerfristige Therapie mit Ibuprofen für erforderlich gehalten werden, sind regelmäßig die Leberwerte, die Nierenfunktion sowie das Blutbild zu kontrollieren.
- ▶ Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte während der Behandlung sichergestellt werden, um eine Dehydratation und eine möglicherweise assoziierte verstärkte Nierentoxizität von Ibuprofen zu vermeiden.
- ▶ Ibuprofen kann vorübergehend die Funktion der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) hemmen. Deshalb sollten Patienten mit Koagulationsstörungen sorgfältig überwacht werden.
- ▶ Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

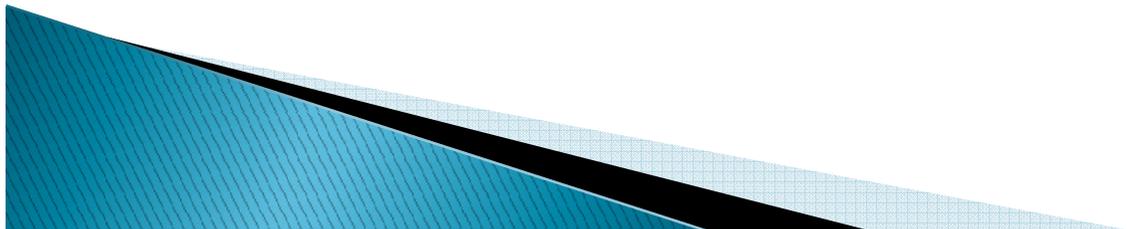
# Unterscheidung

- „normale“, erwartbare Reaktionen
  - Lokal
  - Systemisch
- Darüber hinausgehende Impfnebenwirkungen

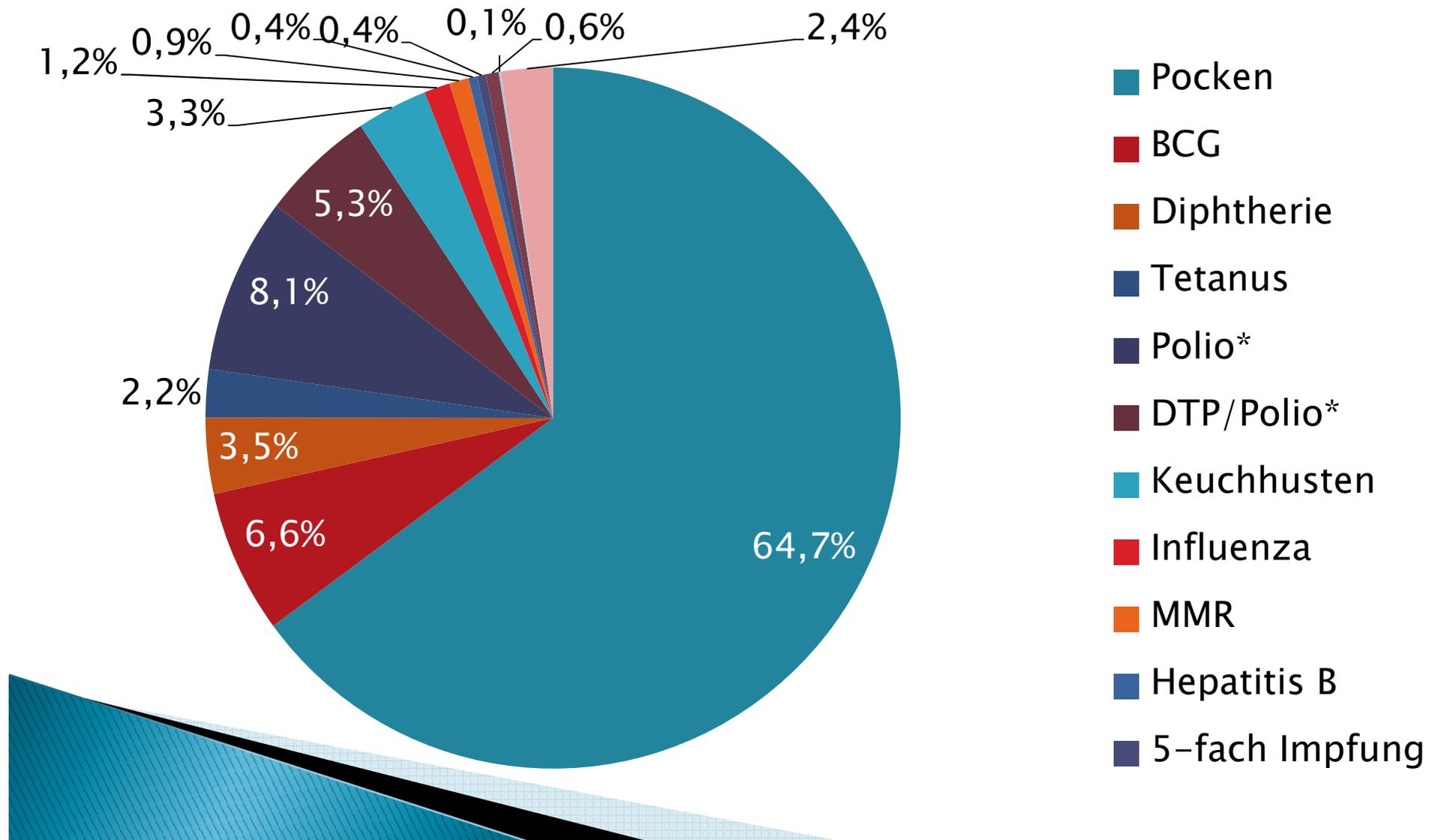


# Kausalität

- ▶ Verursacht durch Impfung
- ▶ Verstärkt durch Impfung  
zB. Erster Fieberkrampf bei prädisponiertem Kind
- ▶ Systematischer Fehler  
Bei Lagerung, Herstellung des Impfstoffs, beim  
Umgang damit oder der Verabreichung
- ▶ Zufällige Zusammentreffen



# Gemeldete Nebenwirkungen 1972–1999 (D)





**Accidental Implantation**



**Eczema Vaccinatum**



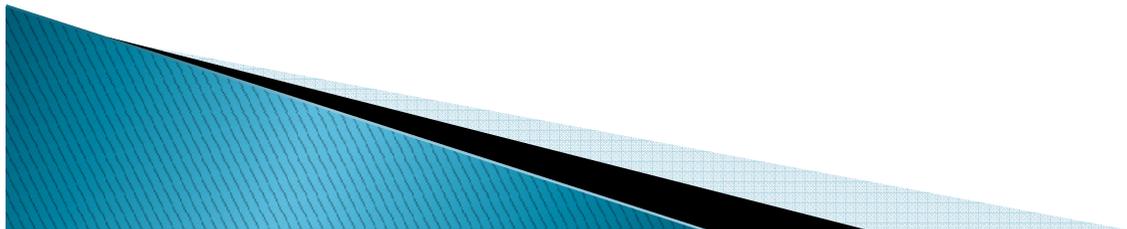
**Generalized Vaccinia**



**Progressive Vaccinia**

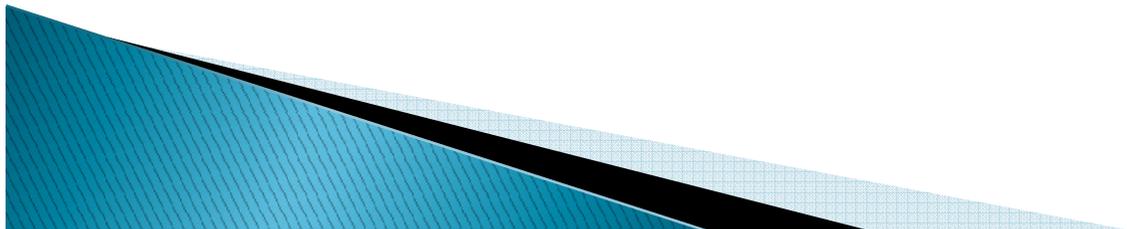
# Reaktionen an der Impfstelle

- ▶ Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz
- ▶ Knötchen, Zysten, Granulome
- ▶ Abszess
- ▶ Allergische Reaktionen an der Stichstelle



# Systemische Reaktionen

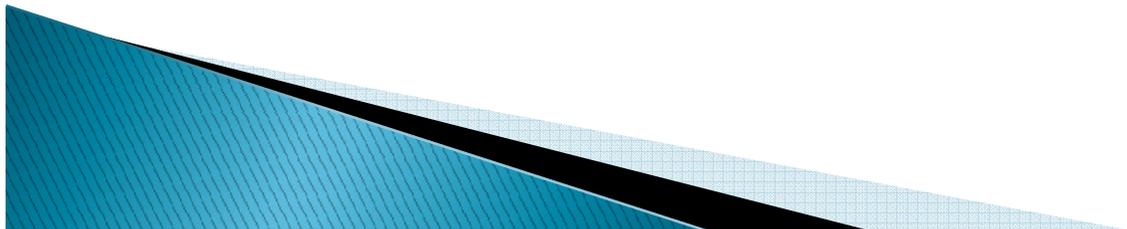
- ▶ Allergische Reaktionen
- ▶ Funktionelle Kreislaufstörungen
- ▶ Allgemeine systemische Reaktionen





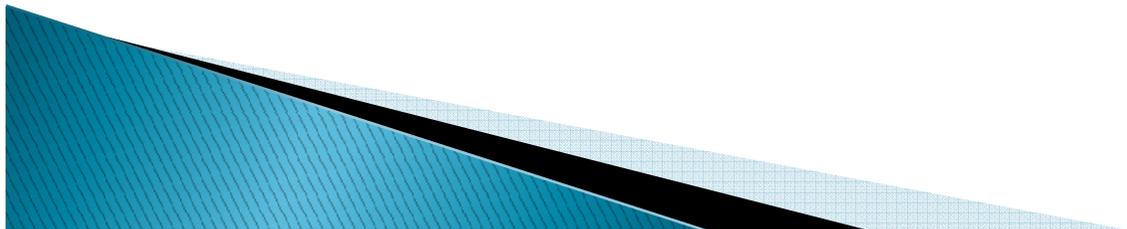
# Systemische Reaktionen

- ▶ Fieber
- ▶ Kopf- und Gliederschmerzen,
- ▶ Mattigkeit, Unwohlsein
- ▶ Übelkeit
- ▶ Schwellung der regionalen Lymphknoten
- ▶ „Impfkrankheit“ bei Lebendimpfstoffen
  - Leichte Schwellung der Ohrspeicheldrüse (Mumps)
  - Masern- oder Windpocken-artiger Hautausschlag
  - Kurzzeitige Gelenkschmerzen (Röteln)



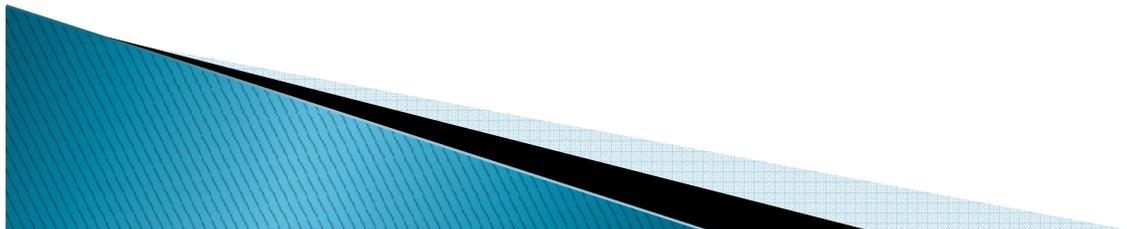
# Spezielle pädiatrische Probleme

- ▶ Fieberkrämpfe
- ▶ Krampfanfälle



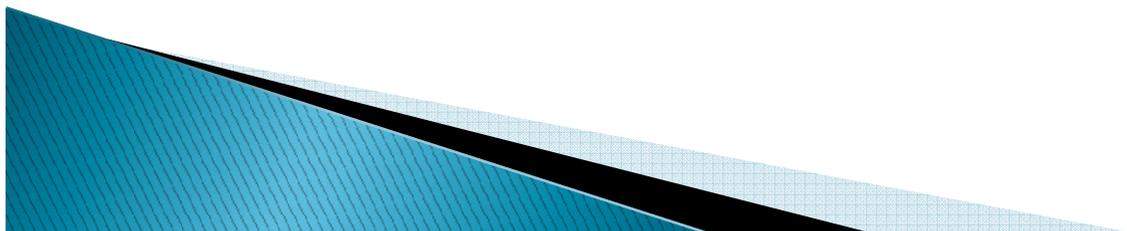
# Fieber und Fieberkrämpfe

- ▶ Leichtes Fieber bei Kindern häufig bis sehr häufig
  - Bei Totimpfstoffen meist 1–2 Tage nach Impfung
  - Bei Lebendimpfstoffen 4–10 Tage nach Impfung
- ▶ Gelegentlich hohes Fieber ( $>39,5^{\circ}$ ) +/- Fieberkrämpfe bei den modernen Kombinationsimpfstoffen
- ▶ Wiederholungsrisiko etwa 30%
- ▶ Bleibende Schäden sind nicht belegt
- ▶ Risiko, später ein Krampfleiden zu entwickeln, ist nicht erhöht!



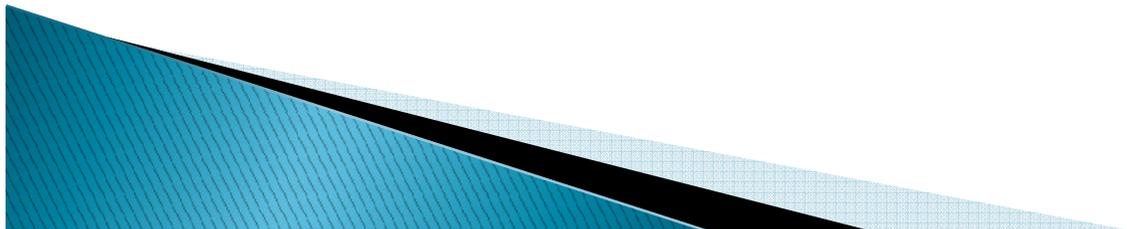
# Krampfanfälle

- ▶ 4% aller Kinder unter 6 Jahren erleiden einen spontanen Krampfanfall (unabhängig von Impfung)
  - 20% davon im ersten Lebensjahr
  - 50% davon im zweiten Lebensjahr
  - → zeitliches Zusammentreffen Anfall – Impfung relativ wahrscheinlich
- ▶ Müssen immer abgeklärt werden



# Neurologische Komplikationen

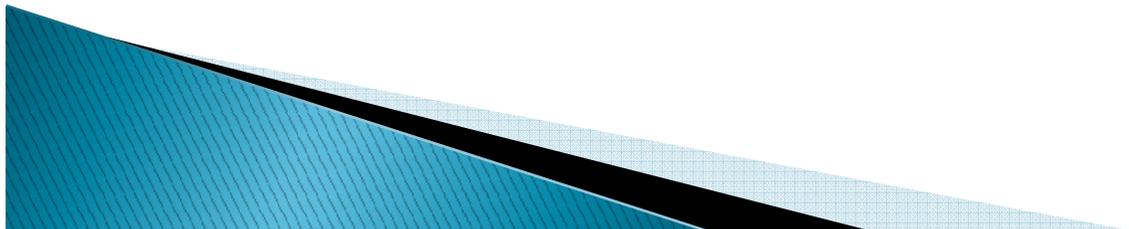
- ▶ Encephalitis, Meningitis
- ▶ Guillain-Barré Syndrom



# Enzephalitis, Myelitis, Meningitis

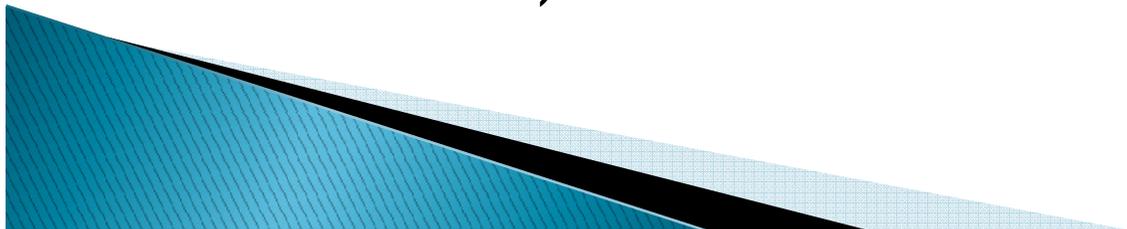
Müssen immer abgeklärt werden, da infektiöse Ursache viel wahrscheinlicher als Impfkomplication!

- ▶ Enzephalitis bei Maserninfektion: 1 / 1000 bis 1 / 2000
- ▶ Enzephalitis nach Masernimpfung: < 1 / 1 Mio
- ▶ Meningitis nach Mumpsinfektion: 1 / 10
- ▶ Meningitis nach Mumpsimpfung:
  - Mit altem Impfstamm ~ 1 / 6000
  - Mit neuem Impfstamm nur mehr Einzelberichte



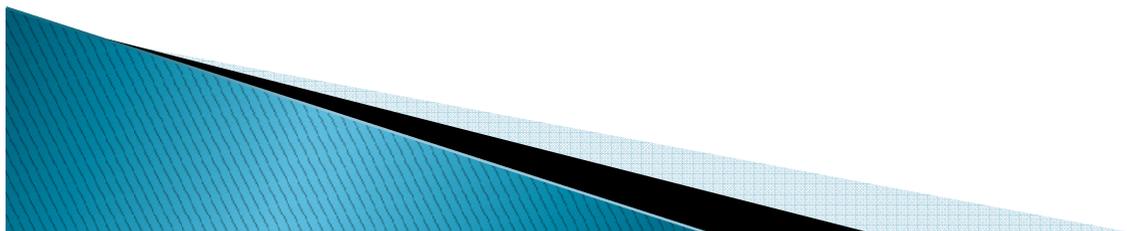
# Guillain–Barré Syndrom

- ▶ Nerven/Nervenwurzelentzündung
- ▶ aufsteigende Lähmungen
- ▶ Ausprägung sehr variabel: von kaum merkbaren Schwächen bis zu ausgeprägten Lähmungen großer Körperpartien
- ▶ Gefahr: Lähmung der Atemmuskulatur
- ▶ Ursache unklar, Autoimmunprozesse vermutet
- ▶ Auslöser oft Infektionen des Respirations- oder GI-Traktes (Campylobacter, CMV, EBV, Varicellen)



# Guillain–Barré Syndrom

- ▶ Zusammenhang mit einer Impfung möglich, wenn die Symptome 1–8 Wochen nach der Impfstoffgabe auftreten
- ▶ Ursächlichkeit extrem schwer zu belegen
- ▶ 1976 nach „Schweinegrippeimpfung“ (5–10 zusätzliche Fälle / Mio Impfdosen)
- ▶ In den folgenden Jahren nie wieder klarer Zusammenhang beweisbar



# Zusatzstoffe: Thiomersal

- ▶ Ab ~1930 als Konservierungsmittel in Impfstoffen eingesetzt
- ▶ Wirksames Spaltprodukt im Körper: Ethylquecksilber
- ▶ Quecksilber und seine Verbindungen sind Nieren- und nerventoxisch
- ▶ Ab den 1990er zunehmende Diskussionen um kumulative Toxizität durch Kinderimpfungen
- ▶ Zusammenhang ließ sich nie beweisen, da er aber biologisch schlüssig ist, wurde Thiomersal sukzessive aus Impfstoffen entfernt.



# Zusatzstoffe: Aluminium

- ▶ Verwendet als Adjuvans, daher nicht leicht verzichtbar
- ▶ wird mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ALS und Alzheimer) in Verbindung gebracht sowie mit Autismus
- ▶ Vergiftung bekannt bei Nierenversagen, dabei werden Blutkonzentrationen von 300–500  $\mu\text{g/l}$  gemessen (normal 5–7  $\mu\text{g/l}$ ).
  - Bei i.m. Gabe steigt der Plasma-Al-spiegel max um 2  $\mu\text{g/l}$
  - Gesamtkörpergehalt aus natürlichen Quellen 5–60 mg
  - Summe aus 20 Impfungen: 0,2 mg

