



 Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna 





## Impfreaktionen, Impfnebenwirkungen

Ursula Wiedermann  
Institut für Spezifische Prophylaxe  
und Tropenmedizin; MedUniWien  
[www.meduniwien.ac.at/tropenmedizin](http://www.meduniwien.ac.at/tropenmedizin)

Referenzzentrale für Impfungen, Reise- und  
Tropenmedizin des Bundesministeriums f.  
Gesundheit

Wiener Impftag, 18. Februar 2014, Wr. Rathaus

 Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna 

### Conflict of interest: U. Wiedermann

In den letzten 5 Jahren Investigator initiated  
studies sponsored by Baxter, Nestle.  
Teilnahme an Scientific Boards oder  
wissenschaftlichen Veranstaltungen oder  
Vortragstätigkeit organisiert von Novartis,  
Pfizer, Bristol Myers Squibb.

## Das große Dilemma: Muss man impfen?

Die Presse.com



Warum werden die Europäer immer impfmüder? Zwar lässt die große Mehrheit ihre Kinder noch impfen, das aber mit einem immer schlechteren Gefühl. Was kann man tun? Einigung wird es in dem Konflikt nie geben.

03.11.2012 | 18:12 | von Doris Kraus (Die Presse)

## Pro & Contra Impfen?

DER STANDARD  
ÖSTERREICH'S UNABHÄNGIGE TAGESZEITUNG FÜR WIRTSCHAFT, POLITIK UND KULTUR

**Pro Impfen: "Die Impfskepsis der Ärzte ist ein Problem"**

Interview | Franziska Zoidl

13. Jänner 2014, 11:33

Bei modernen Impfstoffen ist mit Nebenwirkungen kaum zu rechnen, behauptet Ingomar Mutz, ehemaliger Vorsitzender des Impfausschusses des obersten Sanitätsrates

**"In Europa kann heute auf Impfen verzichtet werden"**

Interview | Franziska Zoidl

13. Jänner 2014, 11:40

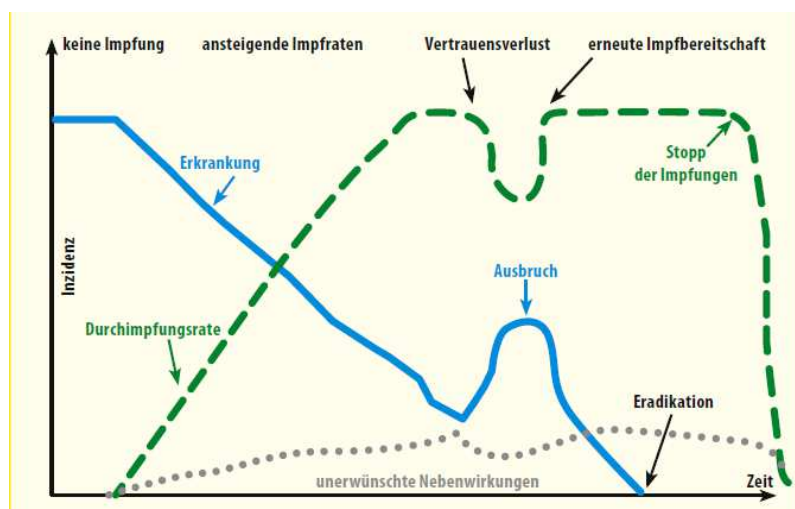
Gesunde Lebens- und Ernährungsweise und kompetente Behandlung bezeichnet der Wiener Kinderarzt Reinhard Mitter als effektive Alternativen zur Impfung


## Das wahre Dilemma: Risikowahrnehmung abhängig vom Erfolg der Impfprogramme

- Toleranz von Impfnebenwirkungen viel geringer als die von Medikamenten, da dem Risiko von Nebenwirkungen im einen Fall ein Gesunder, im anderen ein Kranker gegenüber steht
- Impfprogramme führen zum deutlichen Rückgang von Krankheiten – viele kennen weder die Erkrankungen noch deren Komplikationen mehr
- Risikowahrnehmung verlagert sich von „augenscheinlich nicht existenten“ Krankheiten zu Sicherheit der Impfstoffe
- Öffentliche Verbreitung von Verdacht auf Nebenwirkung führt zu Vertrauensverlust
- Vertrauensverlust führt zum Rückgang von Durchimpfungsraten mit erneuten Erkrankungsausbrüchen.....(siehe Masern!)




## Impfreaktionen und öffentliche Aufmerksamkeit






Institut für Spezifische Prophylaxe  
und Tropenmedizin\* der Med. Uni Wien



BUNDEMINISTERIUM  
FÜR GESUNDHEIT

Dezember 2013



### Reaktionen und Nebenwirkungen nach Impfungen

Erläuterungen und Definitionen in Ergänzung zum Österreichischen Impfplan

**Autoren:** Univ.-Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt<sup>1</sup>; Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch<sup>2</sup>; Dr. Gerald Sachinger<sup>3</sup>; Dr. Elmar Bechter<sup>4</sup>; Mag. Petra Falb<sup>5</sup>; Univ.-Prof. Dr. Heidmarie Holzmann<sup>6</sup>; Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski<sup>7</sup>; Univ.-Prof. Dr. Michael Kundi<sup>8</sup>; Univ.-Prof. Dr. Ingomar Mutz<sup>9</sup>; Dr. Barbara Tucek<sup>10</sup>; SC Priv.-Doz. Dr. Pamela Rendi-Wagner<sup>11</sup>; Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz<sup>12</sup>; Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer<sup>13</sup>.


\* Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup> Medizinisches Institut für Patienten- und Pflegeanwaltschaft, St. Pölten; <sup>3</sup> Landesgesundheitsamt  
in St. Pölten; <sup>4</sup> ÖZGZ, Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen; <sup>5</sup> ÖZGZ - Medizinische Fakultät, Wien; <sup>6</sup> Department für Toxikologie, Medizinische Universität Wien; <sup>7</sup> Medizinisches  
Institut für Prophylaxe und Immunologische Assessment, Leipzig, Deutschland; <sup>8</sup> Institut für Gesundheitsfragen, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien; <sup>9</sup> St. Pölten  
Landesbehörde; <sup>10</sup> Medizinische Universität Wien; <sup>11</sup> Medizinische Fakultät, St. Pölten; <sup>12</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Landesärztekammer St. Pölten;  
<sup>13</sup> Medizinische Fakultät, St. Pölten

\* Mitglied des Nationalen Impfgremiums <sup>14</sup> ÖZGZ - Nationale Referenzzentrale für Impfungen, Diagnostik und Tropenmedizin des Bundesministeriums für Gesundheit


**Erläuterungen und Definitionen,  
Leitfaden für kompetente  
Aufklärung über :**

**Art  
Häufigkeit  
Ursachen  
Risiken  
von Impfungen/nebenwirkungen**

*Dieses Projekt wurde durch die Medizinische Universität Wien ohne jegliches externes Sponsoring durch die Pharmaindustrie finanziert. An der Medizinischen Universität Wien wird durch das geltende Antikorruptionsgesetz (§§304ff StGB) sowie die Richtlinien für Ethik in Wissenschaft und Forschung (Good Scientific Practice) wissenschaftlich korrektes Verhalten und Transparenz vorgegeben. Alle Autoren haben unentgeltlich an diesem Projekt mitgearbeitet.*



Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna



## Autoren

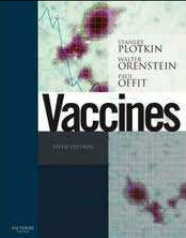

**Mitglieder des Nationalen Impfgremiums**  
U. Wiedermann, H. Kollaritsch, H. Holzmann, E. Bechter, P. Falb, M. Kundi,  
B. Tucek, W. Zenz, K. Zwiauer; I. Mutz (kooptiert)

**Bundesministerium f. Gesundheit**  
P. Rendi-Wagner

**NÖ Patienten-und Pflegeanwaltschaft**  
G. Bachinger

**Bundesinstitut f. Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Deutschland**  
B. Keller-Stanislawski

**Alle Autoren haben unentgeltlich an dem Projekt mitgearbeitet**

**“The impact of vaccination on the health of the world’s peoples is hard to exaggerate. With the exception of safe water, no other modality has had such a major effect on mortality reduction and population growth.”**

Susan and Stanley Plotkin, A Short History of Vaccination, in *Vaccines* 1<sup>st</sup> Edition, 1988

## Todesfälle im Vergleich prä/post Impfära (USA)

Erkrankung	Geschätzte Zahl der Todesfälle im 20. Jahrhundert vor Einführung der Impfung	Todesfälle im Jahr 2002
Pocken	4,81 Mio.	0
Poliomyelitis	1,63 Mio.	0
Diphtherie	17,60 Mio.	2
Haemophilus influenzae	2,00 Mio.	22
Masern	5,03 Mio.	36
Mumps	1,52 Mio.	236
Pertussis	1,47 Mio.	6.632
Röteln	4,77 Mio.	20
Tetanus	0,13 Mio.	13

Nabel GJ, 2013 N. Engl. J. Med

## Konsequenzen der Erkrankung versus Impfung

Erreger	Konsequenzen der Erkrankung	Bekannte Impfn Nebenwirkungen
Haemophilus influenzae	Tod: 2-3% Meningitis, Pneumonie, Epiglottitis, Sepsis	Lokalreaktionen; selten Fieber, Kopfschmerz; GBS <sup>1</sup>
Masern	Enzephalitis: 1/1.000 (Letalität 25%); Pneumonie: 6%; SSPE <sup>2</sup> : 1/~10.000	Fieber: 5-15% Impfmasern (zumeist milde Verläufe) Enzephalitis ≤1/1 Million)
Pertussis	Tod: 2/1.000 Pneumonie: 10%, Krämpfe: 1-2%	Lokalreaktionen, Fieber. Nur bei Ganzzellvakzine <sup>3</sup> Enzephalopathie: 1-10/1 Million
Mumps	Taubheit: 1/20.000 Enzephalitis: 1/2.000 Orchitis: 20-50% (postpubertär)	selten Fieber, Exanthem

*Center of Disease Control and Prevention, CDC, USA 2003*

Kategorie	Definition
Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100, aber <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, aber <1/100
Selten	≥1/10.000, aber <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

*gilt für Nebenwirkungen nach sämtlichen Medikationen*

## Definitionen von Impfnebenwirkungen

### Bisherige/häufig verwendete Nomenklatur:

- **Impfreaktion:**

- vorübergehende, harmlose Beschwerde ohne pathol. Bedeutung im Rahmen einer Impfantwort: Lokalreaktion, ev. Fieber, Gelenkschmerzen; abgeschwächte Erkrankung, in Sinne einer „*Impfkrankheit*“

erwartet

- **Impfnebenwirkung:**

- Schädliche, unbeabsichtigte Reaktion; schwerwiegende Impfnebenwirkung (*Impfkomplikation*), wenn Ereignis zu Spitalweisung, bleibenden Schäden, lebensbedrohlich oder zum Tod führt

unerwartet


## Definitionen von Impfnebenwirkungen

- **Impfschaden:**


- ist ein Begriff aus dem Infektionsschutzgesetz, der einen gesundheitlichen Schaden durch eine Impfung definiert und ist juristisch von Impfnebenwirkungen zu trennen
- Es erfolgt eine gutachterliche Beurteilung zwischen Impfreaktion, Impfkrankheit und Impfkomplikation
- Für die Anerkennung eines Impfschadens (Entschädigung) muss eine Wahrscheinlichkeit für einen ursächlichen Zusammenhang vorliegen:

- Wurde eine Impfung durchgeführt, welche, Charge, wann, wo?
- Liegt eine dauernde Gesundheitsschädigung vor?
- Welche Auswirkung hat die festgestellte Gesundheitsschädigung?
- Ist die Differenzialdiagnose anderer möglicher Erkrankungen abgeklärt?

- Welche ärztlichen Befunde sprechen für einen Zusammenhang mit der Impfung?
- Wie gewichtig ist jede einzelne dieser Pro-Schlussfolgerungen?
- Welche ärztlichen Befunde sprechen gegen einen Zusammenhang mit der Impfung?
- Wie gewichtig ist jede einzelne dieser Kontra-Schlussfolgerungen?



Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna



## Impfschaden

- In den Jahren 2010-2011: 36 Verfahren nach dem Impfschadensgesetz abgeschlossen: 30 negativ, 6 positiv (BCG, Pockenimpfung, Polio, Hep B- Optikusneuritis wieder ausgeheilt)
- Von 1990-2012: 726 Anträge auf Entschädigung; 307 abgelehnt, 401 anerkannt (18 noch offen):
- Von den 401 anerkannten Impfschadensfällen entfallen 347 auf den nicht mehr verwendeten BCG und 10 auf den Pockenimpfstoff!!!!

## Derzeit gültige Definition laut WHO von Impfreaktionen

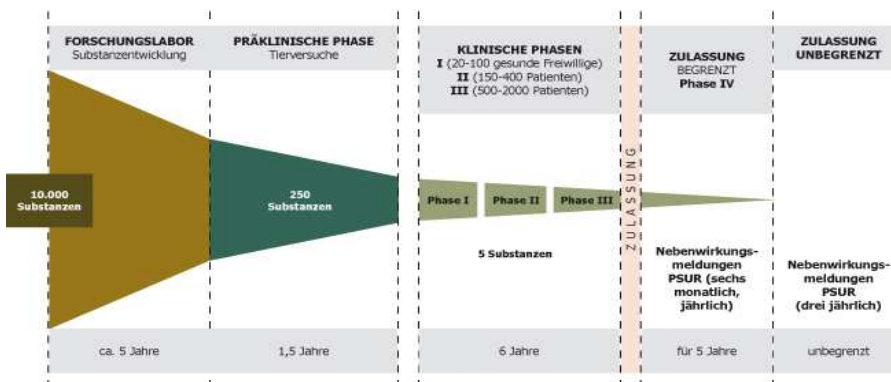
- **Adverse Events following immunization, AEFI**
  - Jegliches unerwünschtes gesundheitliches Ereignis nach einer Impfung, **UNABHÄNGIG** von kausalem Zusammenhang z.B. abnorme Laborbefunde, Symptome, Erkrankungen
- **Serious adverse event, SAE**
  - Ereignis, das zur Hospitalisierung, bleibender Behinderung, kongenitalem Defekt oder zum Tod führen kann

## Ursachenspezifische AEFI

Definition	Erläuterung	Beispiele
Impfprodukt-bedingte Reaktion	AEFI, die durch eine oder mehrere dem Impfprodukt inhärente Eigenschaften verursacht oder hervorgerufen wurde	Thrombopenie nach MMR-Impfung Exanthem oder Urtikaria
Impfqualitätsmangel-bedingte Reaktion	AEFI, die durch einen oder mehrere Qualitätsmängel <sup>1</sup> des Impfprodukts einschließlich seines Applikationsgeräts verursacht oder hervorgerufen wurde	Erkrankung durch ungenügende Attenuierung des Erregers bei Lebendimpfung Ungenügende Immunogenität der Impfung aufgrund falscher Lagerung
Impfanwendungsfehler-bedingte Reaktion	AEFI, die durch unangebrachte <sup>2</sup> Handhabung, Verschreibung oder Verabreichung einer Impfung verursacht wurde und daher vermeidbar wäre	Lokale Entzündung (Schwellung, Rötung, Schmerzen), z.B. durch irrtümliche s.c. Injektion einer i.m. zu administrierenden Vakzine Falsche Indikationsstellung (Übersehen einer Kontraindikation)
Impfangst-bedingte Reaktion	AEFI, die durch Angst vor der Impfung entsteht	Vasovagale Reaktionen Hyperventilationsreaktionen Stress-bedingte psychische Störungen
Zufälliges, gleichzeitiges Ereignis	AEFI, die nicht durch das Impfprodukt, einen Impffehler oder Angst vor der Impfung entsteht	Jegliches Krankheitsereignis, das zufällig in kürzerem Zeitabstand nach der Impfung auftritt, wie z.B. Infektion, allergische Erkrankung und vieles mehr

## Wie werden Nebenwirkungen erfasst?

### Zulassungsprozess



Quelle: www.basg.gv.at

B. Tucek, AGES Medizinmarktaufsicht

## Zulassungsstudien

### Phase I

10 - 20 Probanden/Gruppe; Sicherheit u Verträglichkeit  
Häufige, hauptsächlich milde, vorübergehende AEFIs

### Phase II

100 - 300/Gruppe; „dose-finding studies“ für Zielpopulation  
besseres Verständnis des Sicherheitsprofils

### Phase III

500 - 4.000 (30.000)/Gruppe; Nutzen-Risikoprofil  
RCT: sehr gute Kenntnis des Sicherheitsprofils  
Seltene/sehr seltene AEs: unzureichend/nicht erfasst

### GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF NEW VACCINES

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

- **AEs** bis 5-7 Tage p. vacc. (Lebendvaccine länger)  
bis 14 Tage, nächste Dosis; follow-up
- **Immunogenitätsstudien** Datenmenge gering → mindestens 3.000 Probanden um lokale u systemische AEs mit der Häufigkeit „gelegentlich“ (1/100 - 1/1.000) zu erfassen
- **Pharmakovigilanz**  
**Überwachung des Nutzen-Risikoprofils**  
Laufende Evaluierung jedweder Änderung  
Großer Datenpool → seltene AEs, „real-life“ Bedingungen
  - Periodic Safety Update Report (PSURs)
  - aktive Surveillance – Postauthorization Safety Studies
  - passive Surveillance – Spontanmeldungen
  - Signaldetektion

## Beispiele für mögliche AEFI bei Impfstoffen

Erstel  
Anhai  
überra

Di/Tet/Pert/Polio/HepB/Hib – Adj (Sechsfach-Impfstoff)		
Nebenwirkungen Phase I-III (inkl. Postmarketing-Daten)	<b>sehr häufig</b> >1/10	Appetitverlust, ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit, Unruhe, Fieber >38°C, Lokalreaktionen (Schmerzen, Rötung, Schwellung bis 5cm), Mattigkeit
	<b>häufig</b> >1/100 (< 1/10)	Erregbarkeit, Durchfall, Erbrechen, Fieber >39,5°C, Lokalreaktionen (Verhärtung, Schwellung >5cm)
	<b>gelegentlich</b> >1/1.000 (<1/100)	Somnolenz, Husten, diffuse Schwellung an der geimpften Extremität, mitunter unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenkes
	<b>selten</b> >1/10.000 (<1/1.000)	Hautausschlag
	<b>sehr selten</b> < 1/10.000	Dermatitis, Krampfanfälle mit/ohne Fieber
	<b>Einzelfälle</b>	Paralyse, Neuropathie, GBS, Enzephalopathie, Enzephalitis, Meningitis
	<b>nicht bekannt*</b>	Lymphadenopathie, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen (einschl. Urtikaria), allergische Reaktionen (einschl. Pruritus), Kollaps- oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode), Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. SSW), Angioödem, Schwellung der gesamten geimpften Extremität, ausgedehnte Schwellung an der Injektionsstelle, Lokalreaktion (Verhärtung, Bläschen)
	Fieber bei Kindern	ja
<b>Anmerkungen</b>		
Pharmakovigilanzdaten auf Basis der von Zulassungsinhabern zur Verfügung gestellten Angaben ( <a href="http://goo.gl/EUMpV7">http://goo.gl/EUMpV7</a> )	AE <sup>1</sup>	15,33–61,34/100.000
	SAE <sup>2</sup>	4,45–17,81/100.000

7  
wie

### Varizellen

Nebenwirkungen Ph I - III	sehr häufig >1/10	Lokalreaktion (Schmerzen, Rötung), Fieber (1-12J.), Fieber $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ oral gemessen/Lokalreaktionen (Erythem, Schmerzen, Schwellung) (ab 13J.),
	Häufig >1/100 (< 1/10)	Lokalreaktion (Schwellung), Fieber $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ oral/axillär oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal, Ausschlag (masern-/rötelnähnlicher, varizellenähnlicher Ausschlag, etc.
	Gelegentlich > 1/1000 (< 1/100)	varizellenart. Hautausschlag, Pruritus, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Lymphadenopathie, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Husten, Rhinitis, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Myalgie, Fieber > 39°C oral/axillär bzw. > 39,5 °C rektal, etc.
	Selten > 1/10.000 (<1/1000)	Konjunktivitis, Bauchschmerzen, Durchfall, Urtikaria. Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Thrombozytopenie, Apathie, [...] <b>nicht giftiger Biss/Stich, Sonnenbrand</b> , [...]
	Fieber bei Kindern	ja
	Anmerkungen	bei gleichzeitiger Verabreichung eines Varizellen Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) mit einem MMR-Impfstoff (MMR-II) an 12-23 Monate alten Kindern trat Fieber ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ oral am Tag 0-42 p. vacc.) mit einer Häufigkeit von 26-40% auf.
Pharmakovigilanz	AR/100000	14,73 - 29,46
	SAR/100000	3,82 - 7,65

<http://goo.gl/EUMpV7>

## Kausalitätsbeurteilung von AEFI

Laut WHO 5 Kriterien, nicht alle müssen erfüllt sein

### 1. Vereinbarkeit, Folgerichtigkeit

Gleichbleibender/wiederholbarer Zusammenhang von Ereignis und Impfstoffverabreichung

### 2. Stärke des Zusammenhangs

Epidemiologisch erfassbar; Dosis-Wirkungsbeziehung mit Impfstoff

### 3. Spezifität = zuverlässige Zuordnungsmöglichkeit bzw. Unterscheidbarkeit

Zusammenhang zw. Ereignis u. Impfstoffverabreichung soll einzigartig/charakteristisch sein und nicht bei vielen anderen Reizen ebenso auftreten

### 4. Zeitliche Beziehung:

Eindeutige Beziehung zw. Verabreichung des Impf. und Ereignis

### 5. Biologische Plausibilität („Biss nach Varizellenimpfung“)

Mit natürlichem Verlauf und Biologie der Erkrankung erklärbar

## Hintergrundinzidenz versus Risikoerhöhung durch Impfung

- Hintergrundinzidenz = zufälliges Auftreten bestimmter Erkrankungen in einer Bevölkerung (ohne offensichtliches Einwirken medizinischer Maßnahmen etc.)

	Zahl der zufälligen Ereignisse nach einer hypothetischen Impfung			Hintergrundinzidenz
	in 1 Tag	in 7 Tagen	in 6 Wochen	
<b>Guillain-Barré-Syndrom</b> pro 10 Millionen Impfinge	0,51	3,58	21,50	1,87/100 000 Persons-Years; all ages; UK Health Protection Agency
<b>Optikus-Neuritis</b> pro 10 Millionen weibl. Impfinge	2,05	14,40	86,30	7,5/100 000 Persons-Years; females, US
<b>Spontanabort</b> pro 1 Million Schwangerer	397	2.780	16.684	12% of pregnancies; UK
<b>Plötzlicher Tod</b> pro 10 Millionen Impfinge	0,14	0,98	5,75	0,5/100.000 persons years UK

Black, S, 2009 Lancet; 374:2115

## Seltene Nebenwirkungen

Je seltener eine unerwünschte Reaktion auf die Impfung, umso größer muss die Stichprobe der klinischen Studie sein.

Hintergrundinzidenz	Relatives Risiko bei Impfung			
	2	5	10	20
1/100	2.515	332	121	50
1/1.000	25.476	3.416	1.272	551
1/10.000	255.086	34.246	12.780	5.564
1/100.000	2.551.155	342.554	127.860	55.690

*Legende: Schattierte Zellen deuten realistisch erreichbare Zahlen von Studienteilnehmern an.*

Sind sowohl Hintergrundinzidenz als auch relative Risiko durch die Impfung niedrig steigt die notwendige Studienteilnehmerzahl enorm an

## Gefürchteten Langzeitnebenwirkungen

- Mehr gefürchtet als kurzfristige Nebenwirkungen ist das Auftreten dauerhafter Erkrankungen, wie z.B.
- Autismus
- **Allergien**
- Autoimmunerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen

Was ist die Evidenz dafür?

## Impfungen und Allergien – ein Zusammenhang?

### • JA?

Hygiene Hypothese:  
durch steigende  
hygienische Maßnahmen,  
Ernährung, Darmflora,  
Familiengröße, und  
geringere  
Auseinandersetzung mit  
mikrobiellen Erregern-  
Verschiebung der  
Immunitätslage.  
Tragen Impfungen bei zur  
Allergieentstehung?

### • Nein!

- Metaanalysis of observational studies on development of asthma after childhood vaccination:  
7 Studien zu Pertussis (186.633 Pat)  
5 Studien zu BCG Impfung (41.633 Pat)  
Kein Zusammenhang mit Entstehung von Asthma. *Balicer RD, Pediatr. 2007*
- DTP-IPV Impfung nicht assoziiert mit Atop. Erkrankungen im Schulalter. *Bernsen RM, Vaccine 2006.*
- Studie mit > 500.000 Kindern zeigt eine gehäufte Infektionsrate bei atopischen Kindern (Gegen Hygienetheorie) – Impfen vorteilhaft: *Paunio M, Clin Exp Allergy 2006*

## Adjuvantien und Probleme?



Ursache für  
Alzheimer, Brustkrebs.....????????


Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice

Makrophagische Myofasciitis:


MMF is an acquired inflammatory muscular lesion characterized by macrophages, giant cells, CD8+, necrosis

A comprehensive epidemiological follow-up to establish a possible causal association between focal MMF lesions after vaccination, the use of aluminum hydroxide, and systemic clinical symptoms is required—which, as far as we know, **has not been undertaken so far**


Assoziation mit HLA-DRB1\*01. – nur ganz wenige Menschen sind betroffen.



Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna




## Aluminiumhydroxid als Adjuvans



(Ramon Gaston; Alexander Glenny)

**Sicherheitsbewertung von Aluminium in Immuntherapien und Impfstoffen:**  
[www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/)




**Paul Ehrlich Institut**  
Bundesamt für Sera und Impfstoffe

Es sind keine wissenschaftlichen Daten bekannt, die eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch eine subkutane Immuntherapie mit aluminiumhaltigen Adjuvantien gezeigt haben. Die derzeitige Datenlage lässt außerdem bei der Anwendung von Aluminiumhydroxid keine Erhöhung des Risikos erkennen, Allergien zu entwickeln. Es liegen keine Gründe vor, die Praxis der Verwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern.


## Aluminium in Impfstoffen

- 0,5mg-0,8mg/Dosis (Aluminiumhydroxid; AlPO<sub>4</sub>) in Impfstoffen
- Sicherheitsbetrachtungen:
  - **Lokale Verträglichkeit:** seltene Nebenwirkungen bei s.c. Applikation, ev. Fremdkörpergranulome
  - **Sensibilisierungspotential:** gering; Kontaktallergien selten beschrieben, allergische Reaktionen nicht beschrieben (7 Jahre Beobachtung nach SIT)
  - **Toxizität:** Neurologische Wirkung, Effekte auf Knochenentwicklung und Fortpflanzung bei kritischer Plasmakonzentration **von > 30 µg/l**
  - Nach i.m. innerh. 28. T passagerer **Anstieg von 2 µg/l** (Tierversuche)
  - **Natürliche Aufnahme durch NM und Wasser:**
    - Erwachsenen: 1,5 mg/kg/Woche (70 kg: **105 mg/Woche**, i.e. 130 x höher als durch 1 Impfung)
    - Kinder: 0,7-2,3 mg/kg/Woche (5 kg: **3,5-11,5 mg /Woche**: 7-23 x höher als 1 Impfung)
  - **Langzeitbelastung:** Beispiel Immuntherapie:
    - Applikation von 8 Impfungen je 0,5 mg entspricht kumulativ 12mg; 2 % Retention = **0,24 mg gesamt**
    - Lebenslang angehäuften **Gesamtbelastung aus Nahrung: 30 mg**
    - D.h. geringe Gesamtbelastung durch Impfungen im Vgl. zu lebenslangen „body burden“

OPEN ACCESS Freely available online 28 March 2012 

## AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland

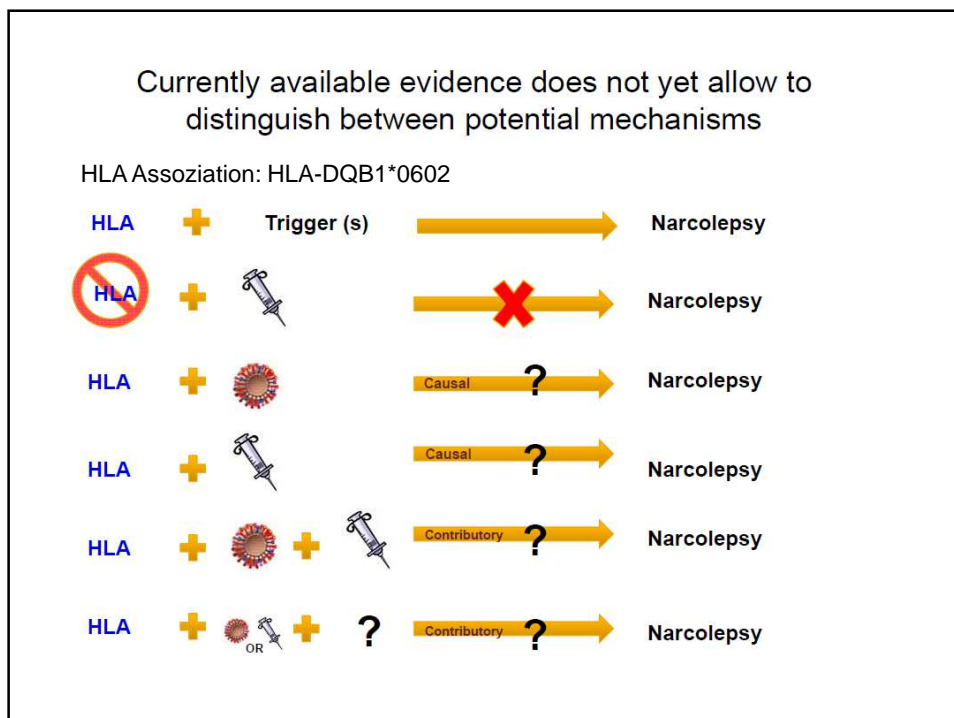
Hanna Nohynek<sup>1\*</sup>, Jukka Jokinen<sup>1</sup>, Markku Partinen<sup>2</sup>, Outi Vaarala<sup>1</sup>, Turkka Kirjavainen<sup>3</sup>, Jonas Sundman<sup>1</sup>, Sari-Leena Himanen<sup>4</sup>, Christer Hublin<sup>5</sup>, Ilkka Julkunen<sup>6</sup>, Päivi Olsén<sup>7</sup>, Outi Saarenpää-Heikkilä<sup>8</sup>, Terhi Kilpi<sup>1</sup>

OPEN ACCESS Freely available online 

### Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland

Markku Partinen<sup>1,2,15\*</sup>, Outi Saarenpää-Heikkilä<sup>3</sup>, Ismo Ilveskoski<sup>4</sup>, Christer Hublin<sup>5</sup>, Miika Linna<sup>6</sup>, Päivi Olsén<sup>7</sup>, Pekka Nokelainen<sup>8</sup>, Reija Alén<sup>9</sup>, Tiina Wallden<sup>10</sup>, Merimaaria Espo<sup>10</sup>, Harri Rusanen<sup>11</sup>, Jan Olme<sup>12</sup>, Heli Sätälä<sup>13</sup>, Harri Arikka<sup>14</sup>, Pekka Kaipainen<sup>15</sup>, Ilkka Julkunen<sup>16</sup>, Turkka Kirjavainen<sup>17</sup>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND WELFARE



## Conclusion

- Pandemrix vaccine **contributed to the onset of narcolepsy among those 4 to 19 years old** during the pandemic influenza in 2009-2010 in Finland.
- Further studies are needed to determine whether this observation exists in other populations and to **elucidate the potential underlying immunological mechanism.**
- Caution needs to be exercised when drawing conclusion about the use of adjuvanted pandemic vaccines in different populations and the development of adjuvants in general.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND WELFARE



## Herausforderungen für die Zukunft

Table 2. Major global diseases for which vaccines do not currently exist.

Disease
Campylobacter
Chlamydia
Cytomegalovirus
Dengue
Respiratory syncytial virus
Rhino
Schistosoma
Shigella
Streptococcus groups A and B
Tuberculosis
Urinary tract infections
Other: Allergies, Autoimmune diseases, Cancers*

\*HBV and HPV vaccines are effective in preventing liver and cervical cancers, respectively.

Komplexe Erreger


Senioren  
Chronische  
Krankheiten,  
Biologika  
Adipositas  
etc

Forschung von  
generalisierter zu  
personalisierter  
Vakzinologie

Gute  
Wirksamkeit –  
neue Technologien,  
neue Adjuvantien

Hohes  
Sicherheitsprofil

Koff W et al, Science 2013



Department of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine  
Center for Physiology and Pathophysiology, Medical University of Vienna

## Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

„Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird,  
daß es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden  
Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu besitzen.“

– Gustav Kuschinsky (\*1904 – 1992)  
*aus: „Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie“.*