

Diplomarbeit

**Gesicherte und spekulative unerwünschte
Wirkungen von Impfungen**

Wodurch wird die Impfbereitschaft beeinflusst?

eingereicht von

Maxim Singert

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Berlin, der 15.01.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Berlin, am 15.01.2018

Maxim Singert eh.

Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl für die Betreuung und engagierte Unterstützung bei dieser Diplomarbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich auch bei all jenen bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir auf diesem Weg stets zur Seite standen. Ihr Rückhalt in allen Belangen trägt großen Anteil am erfolgreichen Abschluss dieser für immer in Erinnerung verbleibenden Zeit.

Zusammenfassung

Diese Literaturrecherche beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern die Bereitschaft von Menschen, sich gegen Infektionskrankheiten impfen zu lassen, beeinflusst werden kann und untersucht in diesem Zusammenhang mögliche schwere Nebenwirkungen der Standardimpfungen im Kindesalter. Besonders die in den letzten Jahren immer wieder auftretenden Masernfälle in Mitteleuropa erlangten ein besorgniserregendes Ausmaß und große mediale Aufmerksamkeit. Deutschland und Österreich als mitteleuropäische Staaten gehören zu den Ländern mit umfassendem Zugang zur Gesundheitsversorgung. Doch in Anbetracht der zu geringen Impfquoten auch in dieser Region geraten die Menschen in den Fokus, die sich aktiv gegen Impfungen entscheiden. Dieser Anteil der Gesellschaft ist in ihren sozialen, kulturellen und ökonomischen Eigenschaften sehr heterogen und wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst.

Das Phänomen der mangelnden Impfbereitschaft basiert hauptsächlich auf der Sorge vor schweren Nebenwirkung, die Impfungen nach sich ziehen könnten. Ergänzt wird diese Tatsache durch den Umstand, dass einige Menschen die Folgen von Infektionserkrankungen, gegen die Impfungen schützen sollen, unterschätzen. Schwere Nebenwirkungen nach Impfungen sind ausgesprochen selten und es existieren Spekulationen über Folgeschäden, die eines wissenschaftlichen Nachweises gänzlich entbehren.

In dieser Arbeit werden ungerechtfertigte Spekulationen widerlegt und die Datenlage zu bestätigten Nebenwirkungen zusammengetragen. Ferner werden Maßnahmen diskutiert, welche durch Aufklärung und Transparenz zur Erhöhung der Impfbereitschaft beitragen können.

Abstract

This thesis deals with the question, under which circumstances peoples willingness to get vaccinated can be influenced. It investigates the correlation with possible severe adverse events following immunizations of common vaccines given during childhood. Over the last years there occurred a concerning amount of measles cases which raised media's attention frequently. The Central European countries Germany and Austria offer broad access to public health services. Nevertheless also in this region, vaccination rates are often too low which puts the focus on people, who decide against vaccination intentionally.

This part of society consists of different social, cultural and economic characteristics and is influenced by various factors. Vaccine hesitancy is a behavioural phenomenon, mainly arisen from concerns regarding adverse events caused by vaccination. Furthermore it is affected by the people's underestimation of the consequences vaccine-preventable diseases may have.

Severe adverse events following immunization are rare and there are speculations about sequelae, which have no basis in scientific facts. This work reviews available data in order to either disprove such rumours or deliver evidence for vaccine's unfavourable consequences. Measures, which have the potential to raise vaccine uptake by improving transparency and information, are being discussed.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Wirkprinzip von Impfungen.....	1
1.1.1 Passive Immunisierung.....	1
1.1.2 Aktive Immunisierung.....	2
1.1.2.1 Lebendimpfstoffe.....	3
1.1.2.2 Totimpfstoffe.....	4
1.1.2.2.1 Adjuvantien.....	5
1.1.2.2.2 Konjugate.....	6
1.2 Impfplan Österreich/Deutschland.....	6
1.3 Impfquoten.....	8
1.4 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	10
1.4.1 Kausalität.....	13
1.5 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen.....	17
2 Material und Methoden.....	20
3 Ergebnisse – Resultate.....	21
3.1 Ursachen mangelnder Impfbereitschaft.....	21
3.2 Nebenwirkungen von Impfstoffen.....	30
3.2.1 MMR(V).....	30
3.2.1.1 Fieberkrampf.....	30
3.2.1.2 Immunthrombozytopenie.....	32
3.2.1.3 Autismus und CED.....	34
3.2.1.4 Aseptische Meningitis.....	37
3.2.1.5 Enzephalitis.....	38
3.2.2 Rotavirus.....	41
3.2.2.1 Invagination.....	41
3.2.3 6fach-Impfung.....	43
3.2.3.1 Hypoton-hyporesponsive Episode.....	46
3.2.3.2 Plötzlicher Kindstod.....	47
3.2.4 Influenza.....	48
3.2.4.1 Thimerosal.....	49

3.2.4.2 Narkolepsie.....	49
3.2.5 Guillain-Barré-Syndrom.....	51
4 Diskussion.....	55
5 Literaturverzeichnis.....	64

Glossar und Abkürzungen

A

AEFI *Adverse Events Following Immunisation*
AG *Antigen*
AK *Antikörper*
APC *Antigenpräsentierende Zellen*
APME *akute postinfektiöse Masern-Enzephalitis*
AS *Aseptische Meningitis*
ASD *Autism Spectrum Disorder*

B

BASG *Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen*
BMGF *Bundesministerium für Gesundheit und
Frauen*
BZgA *Bundeszentrale für gesundheitliche
Aufklärung*

C

CA *causality assessment*
CD4 *Cluster of differentiation 4*
CED *chronisch entzündliche Darmerkrankung*
CIOMS *Council for International Organisations of
Medical Sciences*

D

D *Deutschland*

E

EIW *European immunization week*
EMA *European Agency for the Evaluation of
Medicinal Products*

F

FK *Fieberkrampf*
Forsa *Gesellschaft für Sozialforschung und
statistische Analysen mbH*
FSME *Frühsommerliche Meningoenzephalitis*

G

GBS *Guillain-Barré-Syndrom*

H

HepA *Hepatitis A*
HepB *Hepatitis B*
HHE *Hypoton-hyporesponsive Episode*
Hib *Haemophilus influenzae Typ b*
HLA *Human Leukocyte Antigen*
HPV *Humane Papillomviren, Humane
Papillomviren*
HR *Hazard Ratio*

I

ICD *International Statistical Classification of
Diseases and Related Health Problems*
Ig *Immunglobulin*
IIV *Inaktivierte Influenza-Vakzine*
IPV *Inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine*
ITP *Immunthrombozytopenie*

K

KI *Konfidenzintervall*

L

LAIV *live attenuated influenza vaccine*
LJ *Lebensjahr*
LM *Lebensmonat*

M

MIBE *measles inclusion body encephalitis*

O

Ö *Österreich*
OR *Odds Ratio*

P

PEI *Paul-Ehrlich-Institut*
PME *primäre Masern-Enzephalitis*
Polio *Poliomyelitis*

R

RKI *Robert-Koch-Institut*
RR *Relatives Risiko*
RV *Rotavirus*

S

SAE *Severe Adverse Event*
SAGE *Strategic Advisory Group of Experts on
Immunization*
SEE *school entrance health examination*
SIDS *sudden infant death syndrome*

SSPE *subakute sklerosierende Panenzephalitis*
STIKO *Ständige Impfkommission*

T

TLR *Toll-like receptor*

U

UNICEF *United Nations Children's Fund*

V

VAESCO *Vaccine Adverse Event Surveillance
and Communication*
VPD *vaccine-preventable diseases*

W

WHO *world health organisation*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Algorithmus zur Kausalitätsbeurteilung	16
Abbildung 2 Kategorien der Kausalität	16
Abbildung 3 Spektrum der mangelnden Impfbereitschaft	22
Abbildung 4 Konzeptmodell der mangelnden Impfbereitschaft	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 in Totimpfstoffen vorkommende Antigene	5
Tabelle 2 Unterschiede der Impfpläne in Österreich und Deutschland	7
Tabelle 3 Formen der Enzephalitis nach natürlicher Wildinfektion	39
Tabelle 4 Nutzen der RV-Impfung (Nachbeobachtungszeitraums 2 Jahre)	43
Tabelle 5 VPD Historischer Vergleich von Mortalität und Morbidität in den USA .	44
Tabelle 6 Narkolepsierisiko nach Pandemrix®-Impfung	50

1 Einleitung

1.1 Wirkprinzip von Impfungen

Die ersten uns bekannten Maßnahmen zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten durch Immunisierung wurden bereits vor ca. 3000 Jahren im Nahen und Fernen Osten, sowie vermutlich in Afrika durchgeführt. Es ist zwar anzunehmen, dass damals das Prinzip hinter diesem Vorgang lange noch nicht verstanden worden war, jedoch konnten zum ersten Mal gesunde Individuen durch das Beimpfen (lat. *impositus* = hineingesetzt, hineingelegt) von Virusmaterial aus den Pockenbläschen in die Haut vor dieser Seuche geschützt werden (1). Dass dabei die Ansteckungsrate recht hoch war, ist nachvollziehbar.

1796 war es Edward Jenner, der einen wichtigen Schritt hin zu der Verwendung von Lebendimpfstoffen unternahm. Er entnahm einer an den Kuhpocken erkrankten Frau Pustelinhalt und brachte diesen wiederum in die Haut eines gesunden Mannes ein. Nach einiger Zeit wurde der Mann einer Infektion mit dem Wildtyp-Pockenvirus ausgesetzt, doch brach die Erkrankung bei ihm nicht aus. Aufgrund der geringeren Virulenz der Kuhpocken durchlebten die EmpfängerInnen nur eine leichte Impferkrankung und verfügten anschließend durch eine Kreuzimmunität einen effektiven Schutz gegen das Pockenvirus. Mit diesem von Jenner entwickelten Vakzin (abgeleitet von dem lateinischen „*vacca*“= Kuh) konnten Menschen überall relativ sicher geimpft werden und somit war die Eliminierung der Pocken eingeleitet worden.

1.1.1 Passive Immunisierung

Diese Form der Immunisierung wird als passive Immunisierung bezeichnet, da der Organismus keine Eigenleistung vollbringen muss um diese Immunität zu erhalten. Ihm werden Antikörper parenteral verabreicht, die ihn sofort gegen bestimmte Erregern schützen. Dieser Schutz ist allerdings nur von kurzer Dauer, da die zugeführten AK nach einer Halbwertszeit von ca. 21 Tagen bereits aus dem Körper eliminiert sind. Da heterologe AK (tierische) selbst immunogen wirken, kommt es heute fast ausschließlich nur noch zum Einsatz von homolog

(menschlich) gewonnenen AK (2). Da die Verfügbarkeit allerdings begrenzt ist und eine Übertragung von Infektionserkrankungen nicht ausgeschlossen werden kann, wird zunehmend auch an der Herstellung von monoklonalen AK gearbeitet. Die zur Verfügung stehende Menge ist dabei zwar unbegrenzt, jedoch erfordert ihre Spezifität für genau ein Antigen in der Regel eine Kombination aus mehreren monoklonalen Antikörpern (3). Die Indikation für eine passive Immunisierung wird nur noch in einigen Fällen gestellt. Wird beispielsweise ein nichtgeimpfter Mensch von einem tollwutverdächtigen Tier gebissen, so ist dieser so schnell wie möglich simultan mit einer aktiven Impfung und Antikörpern zu versorgen (2). Bei der Postexpositionsprophylaxe, etwa nach Nadelstichverletzungen kann passiv gegen HepB immunisiert werden. Auch Säuglinge von HepB-positiven Müttern profitieren nach der Geburt von spezifischen Immunglobulinen. Des Weiteren können Schwangere und Immunsupprimierte, bei denen Lebendimpfstoffe kontraindiziert sind, nach Exposition mit Masern, Mumps oder Röteln entsprechende Antikörper erhalten (4,5).

1.1.2 Aktive Immunisierung

Das Prinzip der aktiven Impfung basiert auf der Fähigkeit des Immunsystems, schädliche Stoffe bei einem Zweitkontakt sehr viel effizienter und schneller eliminieren zu können als bei der ersten Auseinandersetzung mit diesen. Es kann ein Gedächtnis für Fremdkörper, mit denen es bisher in Kontakt getreten ist, aufbauen. Der Impfstoff fungiert als Antigen (AG) und wird nach der Applikation zunächst von APC aufgenommen und den naiven B-Lymphozyten präsentiert. CD4-vermittelt werden nun T-Helferzellen gebildet, welche einerseits Makrophagen aktivieren, andererseits B-Zellen dazu anregen, Antikörper zu produzieren. Die ersten Antikörper stehen so nach frühestens 2-3 Tagen, teilweise erst nach Wochen zur Verfügung und gehören hauptsächlich zur Gruppe der IgM-AK. Im Folgenden formieren sich Antigen-Antikörperkomplexe, die beispielsweise Erreger immobilisieren, Toxine inaktivieren oder Fremdkörper agglutinieren können. Durch diese Opsonierung werden wiederum sowohl NK-Zellen, Makrophagen und Granulozyten, als auch das Komplementsystem aktiviert und die markierten Fremdkörper so unschädlich gemacht. Während dieser primären

Antwort werden zusätzlich spezifische B- u T-Lymphozyten mit einer sehr hohen Lebensdauer gebildet, die sogenannten Gedächtniszellen. Kommt es nun zu einem erneuten Kontakt mit selbigen AG, kann eine Reaktion des Immunsystems um einiges schneller erfolgen. Die Gedächtniszellen rufen Plasmazellen hervor, welche hochaffine AK in einer weitaus höheren Konzentration produzieren können. Diese AK, vorwiegend zur Klasse der IgG gehörend, stehen schon nach ca. einem Tag nach AG-Kontakt zur Verfügung und bleiben vergleichsweise längere Zeit erhalten. Außerdem werden CD8-vermittelt Zytotoxin produzierende T-Killerzellen aktiviert, die die Funktion der spezifischen zellulären Abwehr übernehmen (2,3,6). Durch diese Sekundärantwort kann verhindert werden, dass sich pathogene Keime im Organismus ausbreiten können. Wenn Symptome auftreten, verlaufen diese sehr viel milder und der Krankheitsausbruch wird abgewandt. Eine erste Immunität (Grundimmunisierung) wird meist erst nach mehreren Applikationen des Impfstoffes erreicht und muss unter Umständen in bestimmten Abständen durch Auffrischungsimpfungen, auch Booster genannt, wiederholt werden, um einen anhaltenden Impfschutz aufrechterhalten zu können.

Bei den heutigen aktiven Impfungen gibt es grundsätzlich zwei methodisch verschiedene Strategien, diese erworbene Immunität artifiziell zu erreichen:

1.1.2.1 Lebendimpfstoffe

Eine Möglichkeit, die gewünschte Immunität zu erlangen, besteht darin, abgeschwächte (= attenuierte) Organismen zu applizieren. Diese Erreger können sich zwar vermehren, sind jedoch in ihrer Virulenz eingeschränkt, sodass sie keine Erkrankung auslösen können. Diese Attenuierung wird in der Regel erreicht, indem Erreger unter suboptimalen Bedingungen, wie zum Beispiel niedrige Temperatur oder niedrige Wirtszellzahl, gezüchtet werden. Die so gewonnenen mutierten Stämme haben zwar Virulenzfaktoren eingebüßt, jedoch verfügen sie weiterhin über die entscheidenden AG, um eine adäquate Immunantwort zu induzieren (3). Durch immer neue Erkenntnisse in der Immunologie und Mikrobiologie gelangt zunehmend auch der Ansatz in den Fokus, die pathogenen Eigenschaften, wie die Adhäsions- bzw. Invasionsfähigkeiten oder die

Toxinwirkung von Erregern durch DNA-Rekombination gezielt abzuschwächen, um so neue und effektivere Impfstoffe zu entwickeln (7).

Der Vorteil der Lebendimpfstoffe ist die meist lang anhaltende, oft sogar lebenslange Immunität. Jedoch setzt dieses Prinzip ein intaktes Immunsystem voraus. Bei einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche können sich auch abgeschwächte Erreger durch die weiterhin gegebene Vermehrung im Körper ausbreiten und so zu einer lebensbedrohlichen Impfinfektion führen. Auch als nachteilig zu nennen ist die prinzipielle Möglichkeit der Rückmutation zum Wildtyp, wie es beispielsweise bei der Schluckimpfung gegen Polio der Fall ist. Hier ist zu beobachten, dass sich bei geimpften Personen, wenn auch selten, im Darm ursprünglich abgeschwächte Mutanten des Polio-Virus, die mit der oralen Impfung aufgenommen worden waren, zum Wildtyp zurückbilden können. Gesunde Menschen können sich dabei anstecken und daraufhin eine Poliomyelitis entwickeln (8,9). Des Weiteren besteht eine hohe Empfindlichkeit gegenüber einer unterbrochenen Kühlkette bei Lebendimpfstoffen (3).

1.1.2.2 Totimpfstoffe

Totimpfstoffe variieren stark in ihrer Art der verwendeten Antigene. So werden abgetötete vollständige Organismen, oder aber einzelne Bestandteile von Erregern verwendet. Diese azellulären Bestandteile können direkt aus den Bakterien oder Viren gewonnen, aber auch rekombinant hergestellt werden. Außerdem ist es möglich, den Körper nur gegen von Bakterien produzierte Toxine zu immunisieren, welche auch beispielsweise durch Formalin inaktiviert werden müssen. All diese Varianten haben gemeinsam, dass sie sich im menschlichen Organismus nicht vermehren können. Das macht Totimpfstoffe vergleichsweise sicherer (3). Im Unterschied zu Lebendimpfstoffen kommt es hier zu keiner CD8-induzierten Aktivierung zytotoxischer T-Zellen und so bleibt die Reaktion auf eine humorale Immunität beschränkt. Um eine lang andauernde Immunität zu erreichen, sind in der Regel mehrere Dosen des Impfstoffes für eine Grundimmunisierung erforderlich. Anschließend besteht aber ein jahrelanger Schutz, jedoch bedarf es Booster-Injektionen, um diesen konstant aufrechtzuerhalten (2).

Tabelle 1 in Totimpfstoffen vorkommende Antigene (2,3)

Art des Antigens	Verwendung in Impfstoffen
Ganze abgetötete Organismen	- Tollwut, Polio, HepA, FSME
azellulär	
- Polysaccharide	- Meningokokken, Pneumokokken, Hib
- Peptide/Proteine	- Influenza, Pertussis, HPV
- Toxine	- Tetanus, Diphtherie
- Rekombinante	- HepB
Oberflächenantigene	

1.1.2.2.1 Adjuvantien

Um auch bei Totimpfstoffen eine ausreichend hohe Immunantwort zu erzeugen, müssen zum Teil Zusatzstoffe hinzugegeben werden, die das Immunsystem stimulieren. Dies wird erreicht, indem eine lokale Entzündungsreaktion hervorgerufen wird, um vermehrt APC anzulocken. Vor allem das sogenannte Priming, also die Reaktion des Immunsystems auf eine Erstapplikation des Impfstoffes, wird damit verbessert. Hauptsächlich werden dafür lösliche Aluminiumsalze (Aluminiumhydroxid, -phosphat) verwendet. Öl-in-Wasser-Emulsionen und Virosomen, die das Verschmelzen mit den APC erleichtern, werden heute bereits eingesetzt und gelten als besser verträglich (2). Die Entwicklung von neuen Adjuvantien, die eine bessere und differenziertere Immunantwort durch möglichst verschiedene Zytokine auslösen und dabei ein noch ärmeres Nebenwirkungsprofil aufweisen, ist Bestandteil intensiver Forschung. Dabei werden z.B. TLR-Agonisten, mit Antigenen und herkömmlichen Adjuvantien kombiniert. TLR sind Zellbestandteile des angeborenen Immunsystems und dienen der Erkennung von Fremdstoffen. Auch diese Methode hat bereits Einzug in die Impfstoffherstellung gefunden (10). Außerdem können durch neue Adjuvantien notwendige Antigenmengen verringert, und so Kosten für jede einzelne Impfdosis reduziert werden.

1.1.2.2.2 Konjugate

Polysaccharid-Impfstoffe führen zu einer T-Zell-unabhängigen Immunantwort. In der Induktionsphase fehlt das CD28-vermittelte 2. Signal der T-Zellen um diese zur IgG-Produktion anzuregen. Damit wird keine erhöhte Spezifität der Immunglobuline erreicht und es bildet sich kein immunologisches Gedächtnis aus. Kinder im Alter von unter 24 Monaten sind nicht fähig, eine solche Immunität ohne T-Zellen aufzubauen (2). Dieser Umstand hat dazu geführt, dass man die Impfstoffe abgewandelt (= konjugiert) hat, indem die Polysaccharide an Proteine gekoppelt wurden, die dieses 2. Signal der Induktionskette auslösen. Als geeignete Proteine haben sich entweder Bestandteile des betreffenden Erregers selbst (Hib) bzw. Diphtherie- oder Tetanustoxoide bewährt. Den Impfeempfehlungen der STIKO bezüglich Hib, Meningo- und Pneumokokken zufolge, profitieren Kleinkinder unter 2 Jahren besonders von dieser Entwicklung, da sie so früh vor gefährdeten Hirnhautentzündungen geschützt werden können.

1.2 Impfplan Österreich/Deutschland

Sowohl in Österreich, als auch in Deutschland, wird ein Impfplan von den zuständigen Behörden herausgegeben, welcher in regelmäßigen Abständen kontrolliert und aktualisiert wird. Diese Pläne sprechen Empfehlungen für medizinisches Personal, aber auch für zu impfende Personen bzw. deren Eltern aus. Hier wird festgelegt, zu welchem Zeitpunkt welche Impfung indiziert ist. Sie geben Aufschluss darüber, wie die Grundimmunisierung erfolgen sollte und in welchen Abständen eine Auffrischung der Impfung angezeigt ist. Außerdem empfehlen sie, welche Impfstoffe in Kombinationspräparaten verabreicht werden sollten. Diese Impfpläne enthalten zusätzlich Informationen zu Inhaltsstoffen, Applikationsarten, Nebenwirkungen und vieles mehr.

In Österreich wird dieser Impfplan von dem Ministerium für Gesundheit und Frauen herausgegeben, welches wiederum von dem nationalen Impfgremium beraten wird.(11) In Deutschland hingegen ist die STIKO verantwortlich, welche

aus vom Bundesministerium für Gesundheit berufenen, ehrenamtlich arbeitenden, Mitgliedern besteht. Es berät sowohl das Robert Koch Institut, als auch das Paul-Ehrlich-Institut (12).

Hier sollen kurz die Unterschiede der Impfpläne hinsichtlich der Standardimpfungen dargestellt werden:

Tabelle 2 Unterschiede der Impfpläne in Österreich und Deutschland (13,14)

Merkmal	Österreich	Deutschland
Kosten	In Ö wird unterschieden zwischen einem kostenlosen Impfprogramm für Kinder und empfohlenen Schutzimpfungen, die aber kostenpflichtig sind	Alle von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen
DTaP+IPV+Hib+HepB	Grundimmunisierung: 2+1 Schema im 3., 5. und 12. (-14.) Lebensmonat	Grundimmunisierung: 3+1 Schema im 3.,4., 5. und 12. (-14.) Lebensmonat
Polio	Im Erwachsenenalter Auffrischung alle 10 Jahre bzw. ab dem 60. LJ alle 5 Jahre	Einmalige Auffrischung im Erwachsenenalter
Meningokokken	Standardimpfung für jegliche Serogruppen, B nicht Teil des kostenlosen Impfprogramms	Standardimpfung für Gruppe C; Serogruppen A,B,W,Y nur bei bestimmten Indikationen
FSME	Standardimpfung	Nur beruflich exponierte bzw. in Risikogebieten lebende Personen
Influenza	Standardimpfung >7. LM	Standardimpfung >60. LJ + Risikogruppen

Hepatitis A	Standardimpfung >2. LJ	Risikogruppen, berufliche Exposition, Reiseimpfung
Herpes Zoster	Standardimpfung >50. LJ	Derzeit keine Impfempfehlung

1.3 Impfquoten

Der Schutz der Allgemeinheit vor Infektionserkrankungen lässt sich auf mehreren Wegen erreichen. Wenn jedes Individuum einer Gruppe dauerhaft immun ist, ist es auch die gesamte Gruppe. Da es jedoch Kontraindikationen gibt, die eine Impfung bei bestimmten Individuen verbieten bzw. einige Menschen etwa zu jung sind oder aus anderen Gründen über kein kompetentes Immunsystem als Voraussetzung für den Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes verfügen, gibt es in der Bevölkerung immer Impflücken. Bei Erkrankungen, die sich nur von Mensch zu Mensch übertragen und die Erreger auf kein anderes Reservoir zurückgreifen können, ist es aber ausreichend, wenn ein bestimmter Prozentsatz der Gruppe über einen Impfschutz verfügt um diese Erkrankung zu eradizieren. Mangels Übertragungswegen sind durch diese sogenannte Herdenimmunität auch Personen geschützt, die selbst über keine Immunität verfügen. Ferner besteht auch die Möglichkeit, andere Erregerreservoirs zu bekämpfen wie es z.B. bei Mücken praktiziert wird, um damit eine Übertragung von Malaria, Zika etc. auf den Menschen zu verhindern. Im Jahre 2010 feierte die Weltgesundheitsorganisation das 30. Jubiläum der Pockeneradikation aus dem Jahre 1980. Der letzte bekannte Pockenfall trat in Somalia 1978 auf (15). Seit dem gibt es nur noch 2 Standorte, an denen unter strengen Sicherheitsauflagen Pockenstämme in Laboren zu Forschungszwecken existieren (16). Diese Erfolgsgeschichte soll auch auf weitere Infektionskrankheiten übertragen werden.

Die WHO hatte sich zum Ziel gesetzt, die mitteleuropäische Region schon bis 2015 von Röteln und Masern zu befreien (17). Nach den aktuellsten Erkrankungszahlen des letzten Jahres lässt sich konstatieren, dass dieses Ziel verfehlt worden ist (18,19). Eine Elimination wird laut WHO als die Abwesenheit von Erkrankungsfällen über ein Jahr in einer bestimmten Region definiert. Als

Voraussetzung für eine erfolgreiche Elimination von Masern wurde eine Impfquote von mindestens 95% für 2 Impfdosen festgelegt (20). Der deutsche Aktionsplan für die Elimination von Masern und Röteln sieht vor, diese Impfquoten bei Kindern zu erreichen, wenn sie eingeschult werden (21). Zwar empfiehlt die STIKO eine schnellstmögliche 2. Nachfolgeimpfung im Abstand von mindestens 4 Wochen spätestens bis zum abgeschlossenen 2. Lebensjahr um Kinder schnellstmöglich effektiv zu schützen (14), doch können auch nur Ziele gesetzt werden, die auch überprüfbar sind und weder in Deutschland noch in Österreich gibt es ein flächendeckendes Impfregister. So muss man sich auf andere Mittel beschränken, um valide Zahlen zum Impfstatus der Bevölkerung zu erheben. Dies geschieht in Österreich beispielsweise mit Hilfe von einem mathematischen Simulationsmodell der Technischen Universität Wien, dass die Bevölkerung realistisch abbilden und Impfquoten für Masern/Mumps/Röteln bzw. Polio rückwirkend errechnen soll (22,23). In Deutschland behilft man sich dazu mit Umfragen in der Bevölkerung, Daten der gesetzlichen Krankenkassen und Erhebungen aus der Schuleingangsuntersuchung (SEE). Diese SEEs sind bisher die einzige Möglichkeit, Daten aller in Deutschland lebenden Kinder (sofern sie einen Impfausweis vorlegen) zu einem festgelegten Zeitpunkt, nämlich zwischen 4-7 Jahren, zu erfassen und dienen so dazu, die Zielquoten zu evaluieren (24,25). In beiden genannten Ländern sind demnach die Schulanfänger zu >95% mit einer Dosis des Impfstoffes geimpft. In Deutschland beträgt die Quote der zweimal geimpften Schulanfänger nur noch 90%. Der Kurzbericht des BMGF in Österreich stellt fest, dass die 2-5jährigen Kinder zu 92% einen Masernschutz aufweisen, wovon 10% allerdings auch nur eine Impfdosis erhalten haben. Kinder in Deutschland, die das 3. Lebensjahr abgeschlossen haben sind laut den Daten der Krankenkassen nur zu 86,1% mit einem vollständigen Schutz gegen Masern ausgestattet (14,23,25). Diese Zahlen weisen in ihrer Gesamtheit darauf hin, dass Deutschland und Österreich noch ein Stück weit von der endgültigen Elimination von Masern entfernt sind. Zusätzlich wird am Beispiel der Masern auch klar, dass wir nicht nur einheitliche Zielvorgaben, sondern auch Daten benötigen, die diese Vorgaben für alle Teile der Bevölkerung überprüf- und vergleichbar machen, um Infektionskrankheiten erfolgreich von unserem Planeten verbannen zu können.

1.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Mehr als 90% aller applizierten Impfungen laufen vollständig symptom- und beschwerdefrei ab (26). Es gibt allerdings keine perfekten Impfstoffe. So wie bei jeglichen anderen Arzneimitteln auch, müssen wir dort, wo wir auf eine Wirkung hoffen, auch mit unerwünschten Nebenwirkungen rechnen. Diese Nebenwirkungen lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Schweregrade einteilen:

- Impfreaktionen

Als Impfreaktionen werden Symptome bezeichnet, die als direkte Folge der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff angesehen werden können. Sie können sowohl lokal an der Einstichstelle, als auch systemisch auftreten. Sie sind stets von relativ kurzer Dauer und bilden sich vollständig zurück. Zu den häufigsten örtlich begrenzten Reaktionen gehören Rötungen, Schwellungen und Schmerzen. Allgemeinsymptome, die am häufigsten auftreten, sind Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. In einigen Fällen empfiehlt sich eine symptomatische Therapie, wie lokale Kühlung oder eine antiphlogistische Therapie. Die Impfreaktionen nehmen mit Abstand den größten Teil der unerwünschten Nebenwirkungen ein. Ihre Häufigkeit lässt sich etwa im Prozentbereich einordnen. Eine Sonderform der Impfreaktion wird durch den Begriff „Impfkrankheit“ beschrieben. Er beschreibt das Durchleben der/des Geimpften einer abgeschwächten Form der Erkrankung, wie zum Beispiel die sog. „Impfmasern“, die sich 1-3 Wochen nach erfolgter Vakzination manifestieren können. Die beschriebenen Impfreaktionen unterliegen laut dem Infektionsschutzgesetz in D und Ö nicht der Meldepflicht.

- Impfkomplikation

Eine Impfkomplikation ist per definitionem eine schwerwiegende, schädigende, unbeabsichtigte Reaktionen auf Impfungen. Als

schwerwiegend werden diese dann eingestuft, wenn ihre Therapie einen stationären Aufenthalt nach sich zieht oder einen solchen verlängert. Auch konsekutive bleibende Behinderungen, Invalidität, kongenitale Anomalien und Fehlbildungen werden als Impfkomplicationen angesehen. Letztlich gehören auch lebensbedrohliche oder gar tödliche Verläufe zu dieser Kategorie. Allein der Verdacht auf eine Impfkomplication, das heißt, wenn ein Kausalzusammenhang bestehen könnte, ist meldepflichtig. In Ö werden diese an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), in D an das Gesundheitsamt, bzw. dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), welche die Daten dem Robert-Koch-Institut (RKI) zur Risikobeurteilung übermittelt, gemeldet. Die Häufigkeit solcher Impfkomplicationen ist eher im Promillebereich anzusiedeln, bleibende Schäden nach Impfungen gelten als Raritäten.

- Impfschaden

Dieser Begriff stammt aus dem Infektionsschutzgesetz und legt die Voraussetzungen fest, die für die Betroffenen einen Anspruch auf Entschädigungszahlungen begründen können. Definiert wird ein Impfschaden als

„die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch die Schutzimpfung; ein Impfschaden liegt auch vor, wenn mit vermehrungsfähigen Erregern geimpft wurde und eine andere als die geimpfte Person geschädigt wurde“(27). Dabei handelt es oft um neurologische Folgeerscheinungen wie Lähmungen oder geistige Beeinträchtigungen. In D gilt der Grundsatz, dass ein ursächlicher Zusammenhang zumindest wahrscheinlich sein muss. Besteht in der Wissenschaft darüber Ungewissheit, kann ein Impfschaden als solcher nach individueller Abwägung trotzdem anerkannt werden. Dies festzustellen ist Aufgabe des Versorgungsamtes des jeweiligen Bundeslandes (26,28–31).

Der Europäische Gerichtshof (EuGH) hat kürzlich in einem Urteil die dabei zu Grunde liegende Beweislast für Kläger reduziert. Hintergrund

war der Fall eines Mannes, der nach einer HepB-Impfung an einer Multiplen Sklerose erkrankte und 11 Jahre später verstarb. Seine Familie verklagte in Frankreich 2006 den Arzneimittelhersteller in Frankreich auf Schadensersatz. In dem Urteil vom Juni 2017 wurde festgelegt, dass auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Impfung und einem Impfschaden „in der medizinischen Forschung weder nachgewiesen noch widerlegt ist“, so könnten „bestimmte vom Kläger geltend gemachte Tatsachen ernsthafte, klare und übereinstimmende Indizien darstellen, die den Schluss auf das Vorliegen eines Fehlers des Impfstoffs sowie auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesem Fehler und der Krankheit zulassen“ (32). Findet dieses Urteil Einfluss in die nationale Gesetzgebung, so könnte zukünftig die Anerkennung von Impfschäden weiter von der Ursache-Wirkungs-Beziehung entkoppelt werden.

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der Nebenwirkungen bildet der heutzutage vor allem im internationalen Bereich sehr viel verbreitete Begriff der Adverse Events Following Immunisation (AEFI). Diese Nomenklatur wurde von der CIOMS/WHO im Jahre 2005 eingeführt und festgehalten als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, welche Immunisierungen folgen und nicht notwendigerweise eine kausale Relation mit dem Einsatz der Impfstoffe haben. Dabei kann es sich um nachteilige oder ungewollte Symptome, abnormale Laborbefunde oder neu aufgetretene Krankheiten handeln.

Zur weiteren Einteilung der AEFI wurde unterschieden zwischen Vaccine product-related reactions, Vaccine quality defect-related reactions, Immunization error-related reactions und Immunization anxiety-related reactions (Abbildung 2) .

Analog zu der Definition der Impfkomplication existiert hier zusätzlich der Ausdruck der Severe Adverse Event (SAE), der allerdings auch keine Kausalität voraussetzt (33). Da es bei Impfkomplicationen sehr herausfordernd ist, einen kausalen Zusammenhang herzustellen und diesen nachzuweisen, bedarf es dabei stets einer genauen Untersuchung jedes individuellen Falles. Jene zuletzt beschriebene Nomenklatur der AEFI kann dabei helfen, bestehende Instrumente zur Dokumentation von Impfnebenwirkungen zu sensibilisieren. Dadurch können so

evtl. auftretende Warnzeichen schneller erkannt, im Anschluss spezifisch untersucht und dementsprechend reagiert werden. Jedoch müssen bei der Betrachtung und Auswertung von epidemiologischen Statistiken die exakten Definitionen und Bedeutungen der Begrifflichkeiten im Hinterkopf behalten werden.

1.4.1 Kausalität

Die Hintergrundmorbidity, also das übliche Auftreten von Krankheiten in einer Population, das in zeitlicher Korrelation zu Impfungen stehen kann, ist schwer von wirklichen Folgeerscheinungen der Immunisierung abzugrenzen. Wie bereits erwähnt, ist daher eine genaue Untersuchung des Sachverhalts notwendig, um die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Impfung und Nebenwirkung zu eruieren. Um die genauen Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung zu beleuchten, braucht es ein Vorgehen nach einem definierten Schema. Die Qualität der aus einer solchen Evaluierung resultierenden Entscheidung ist maßgeblich von den Eigenschaften des zugrundeliegenden Berichtsystems, der Verfügbarkeit von adäquaten klinischen und paraklinischen Daten, sowie Hintergrundinformationen und nicht zuletzt von der Qualität der Interpretation dieser vorliegenden Daten selbst abhängig.

Die WHO hat eine Anleitung zur Beurteilung der Kausalität (causality assessment = CA) festgelegt.

Das CA geht auf zwei verschiedenen Ebenen von statten. Zuerst wird der Zusammenhang auf der populären Ebene untersucht. Hierbei soll die Frage beantwortet werden: „Kann dieser Impfstoff diese Nebenwirkung verursachen?“ Zum Tragen kommen 6 Kriterien, die in ihrer Gesamtheit zur Entscheidungsfindung wichtig sind, aber nicht alle obligatorisch erfüllt sein müssen, um einen Kausalzusammenhang festzustellen:

- Zeitliches Verhältnis

Die Exposition mit der Impfung muss dem aufgetretenen Ereignis vorausgehen.

Dies ist das einzige essentielle Kriterium, welches für eine positive Bewertung vorhanden sein muss. Ferner sollte zusätzlich in Betracht gezogen werden, ob zwischen Verabreichung der Impfung und Auftreten der Nebenwirkung ein angemessenes Zeitintervall liegt.

- Stärke des Zusammenhangs

Eine festgestellte Verknüpfung sollte statistisch signifikant sein.

- Dosis-Wirkung-Beziehung

Die Exposition mit einer höheren Dosis sollte analog die Wahrscheinlichkeit für die Nebenwirkung steigern, wobei zu bedenken ist, dass die Dosis und Frequenz von verabreichten Impfstoffen in der Regel durch Impfpläne festgesetzt sind.

- Beständigkeit

Hinweise auf einen Zusammenhang sollten unter veränderten Voraussetzungen reproduzierbar sein. Verschiedene Studien, die auf unterschiedlichen Methoden basieren, sollten zu denselben Ergebnissen führen.

- Spezifität

Die Impfung ist eindeutige Ursache der Nebenwirkung. Es können keine anderen möglichen Gründe für das Ereignis gefunden werden.

- Biologische Plausibilität

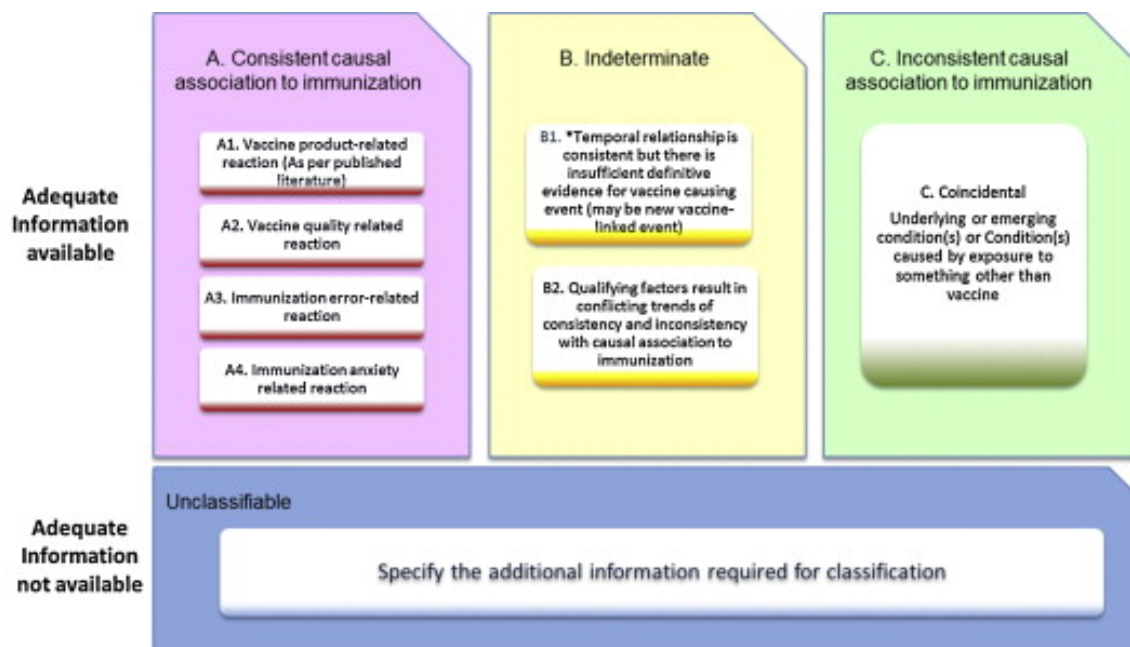
Die Zusammenhänge sollten mit dem Wissen über die Wirkungsweise des Impfstoffes vereinbar sein.

Im nächsten Schritt des CA wird der Kausalzusammenhang für die individuelle Ebene hinterfragt. Hier soll für einen einzelnen Fall festgestellt werden: „Hat dieser Impfstoff diese Nebenwirkung verursacht?“

Dabei ist immer die Beziehung eines individuellen AEFI zu einem bestimmten Impfstoff zu betrachten. Sollten mehrere Impfstoffe gleichzeitig verabreicht worden sein, muss der mögliche Zusammenhang für jeden einzelnen von ihnen geprüft werden. Im Allgemeinen ist es fast unmöglich, hier eindeutige Beweise zu finden. Jedoch muss die Frage gestellt werden, um Warnzeichen neuer noch nicht beschriebener Impfkomplicationen zu erkennen. Es ist auch möglich, durch die Bearbeitung dieser Frage herauszufinden, ob es sich um eine vakzin-assoziierten Reaktion, eine qualitätsdefekt-assoziierten Reaktion, eine durchführungs-assoziierte Reaktion oder eine immunisierungsangst-assoziierte Reaktion handeln könnte (Abbildung 2). Im Einzelnen hängt das Ergebnis davon ab, was bei der ersten oben genannten Frage herausgefunden worden ist. Das heißt, allgemein besteht die Möglichkeit, dass dieser Impfstoff eine solche Wirkung haben könnte. Außerdem ist auch hier sowohl der zeitliche Zusammenhang zwischen Applikation und erstem Auftreten der mutmaßlichen Reaktion, als auch die biologische Plausibilität wichtig. Schlussendlich wird nach individuellen klinischen Beweisen gesucht, die die Kausalität beweisen und ausschließen, dass andere Ursachen in Betracht kommen. All die genannten Gesichtspunkte werden mit Hilfe eines Fragebogens eruiert und gehen entlang eines Flussdiagramms in die Kategorisierung der Kausalität mit ein (28,34,35).



Abbildung 1 Algorithmus zur Kausalitätsbeurteilung (35)



*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

Abbildung 2 Kategorien der Kausalität (35)

1.5 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen

Die Herstellung von Impfstoffen muss allerhöchsten Ansprüchen genügen. Diese ergeben sich aus der Tatsache, dass Impfstoffe zu den biologischen Arzneimitteln gehören, die sich aufgrund ihrer komplexen chemischen Strukturen schwer mit analytischen Methoden charakterisieren lassen und daher jeder einzelne Produktionsschritt unter engen Vorgaben sehr genau kontrolliert und überwacht sein muss (36). Außerdem sollen Impfstoffe auch gesunden Erwachsenen, Kindern und schwangeren Frauen (somit indirekt auch ungeborenen Kindern) verabreicht werden können, also Personengruppen, bei denen das allgemeine Sicherheitsempfinden wohl als besonders sensibel gilt. Zusätzlich zu den Sicherheitsaspekten gehören Effektivität, Stabilität und eine positive Nutzen/Kosten-Relation zum Anforderungsprofil. Um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, müssen sich Impfstoffhersteller innerhalb umfassender gesetzlicher Rahmenbedingungen bewegen, sowohl auf nationaler, als auch teilweise auf internationaler Ebene. Die WHO arbeitet eng mit nationalen Institutionen zusammen und schlägt Qualitätsstandards vor (37). In der europäischen Union gibt die EMA Regel für die Lizenzierungsverfahren vor, die durch die nationalen Arzneimittelgesetze ergänzt werden (38,39). Daher existieren weltweit nur wenige Unternehmen, die spezialisiert und finanzstark genug sind, um sich der herausfordernden Entwicklung neuer Impfstoffe zu stellen. Unterstützt werden sie dabei auch vom PEI, das es sich in D als staatliches Instrument zur Aufgabe macht, einerseits die Einhaltung der hohen Qualitätsansprüche mit zu überwachen und andererseits die Impfstoffhersteller bei diesen Prozessen zu unterstützen, um die Innovationen und den Zugang zu neuen Impfstoffen nicht zu gefährden (39). Am Anfang jeder Neuentwicklung steht die Grundlagenforschung, bei der die Biologie eines Erregers, welcher für eine bestimmte Infektionserkrankung verantwortlich ist, wissenschaftlich untersucht wird. Hier werden die Faktoren der Pathogenität genau bestimmt. Dazu gehören die Übertragungswege, Strategien zur Vermehrung und zum Überleben und die Toxizität. Außerdem spielen die

Interaktionen zwischen Wirt und Pathogen eine große Rolle, speziell in welcher Form das Immunsystem auf diesen Erreger reagiert. Diese Erkenntnisse sollen schon erste Hinweise auf Rahmenbedingungen von später zu implementierenden Surveillance-Studien für die Früherkennung von möglichen Nebenwirkungen liefern (40). Ist ein passendes AG gefunden, wird in der präklinischen Phase die Basis für Sicherheits- und Effizienzeigenschaften geschaffen. In Tiermodellen und In-vitro-Studien wird nach geeigneten Adjuvantien gesucht und die Startdosis für die klinische Phase festgelegt. Diese Startdosis muss hoch genug sein, um eine ausreichende Antikörperproduktion zu induzieren, jedoch kann der Grad zu einer überschießenden Immunantwort sehr schmal sein.

Erschwert wird dies noch durch den Umstand, dass die Wirkung von Impfstoffen selten Parallel zur Dosissteigerung verläuft und Erkenntnisse aus Tiermodellen sich nicht vollständig auf den Menschen übertragen lassen. Daher fließen in die Risikobewertung in der präklinischen Phase Erfahrungen von bestehenden Impfstoffen mit ein. Beim Einsatz völlig neuer Impfstoffe bzw. neuer Adjuvantien stehen auch theoretische Überlegungen zur chemischen Struktur der Wirkstoffe und ihre möglichen Auswirkungen auf den Organismus im Vordergrund (39,40).

Ist eine optimale Einstiegsdosis gefunden, beginnt die klinische Phase, welche sich in 4 Teile gliedert. Während Phase I wird in einer kleinen Probandengruppe von etwa 30-50 Menschen das Prinzip des neuen Impfstoffes überprüft und die Sicherheit und Immunogenität bewertet. Die darauf folgende Phase II in einer Gruppe von 200-400 Personen dient der Festlegung einer optimalen Dosis beim Menschen, wobei wieder Sicherheits-, Immunogenitäts- und Kostenfaktoren zum Tragen kommen. Die Zulassungsstudie findet in Phase III mit etwa 3.000-10.000 Menschen statt. Um das Zulassungsverfahren positiv zu absolvieren, muss ein Impfstoff auch wieder sicher und effektiv sein. Auch werden hier in der Regel Grenzwerte für Antikörpertiter bestimmt, die erreicht werden müssen, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten. Zusätzlich wird hier die Produktionsqualität kontrolliert. Das heißt, die mikrobiologische Sicherheit muss gewährleistet sein. Die Impfstoffe dürfen unter keinen Umständen mit Fremdkeimen belastet sein und die Stabilitätsangaben werden überprüft, um die Haltbarkeit bei den angegebenen Lagertemperaturen zu garantieren. Bei Erteilung einer Lizenz wird in den nationalen Impfkommisionen über die Aufnahme des

Impfstoffes in die Impfprogramme entschieden. Diese Entscheidung ist geprägt von epidemiologischen Gesichtspunkten der Erkrankung innerhalb des Landes. So kann beeinflusst werden, wie die Bevölkerung am besten durch die Impfung geschützt wird, etwa durch das Festlegen bestimmter Risikogruppen. Ziel ist eine möglichst niedrige number to treat bei möglichst hohem Effekt auf Erkrankungszahlen. Die Phase IV der klinischen Prüfung stellt die begleitende Überwachung im Postmarketing dar. Während der neue Impfstoff breite Anwendung in der Bevölkerung findet, werden wie bereits erwähnt, auf Grundlage der Erkenntnisse betreffend möglicher Sicherheitsrisiken aus der präklinischen Phase weitere Studien durchgeführt. Auch neue, zuvor unbekannte Nebenwirkungen können erkannt, und so die Nutzenbewertung stetig aktualisiert werden (36,39,41). Dies ist unter anderem schon allein daher von größter Bedeutung, als dass sehr seltene Nebenwirkungen überhaupt erst nach einer großen Anzahl an verabreichten Impfungen (mehrere zehntausend) registriert werden können.

2 Material und Methoden

Die hier vorliegende Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche unter Verwendung der elektronischen Datenbank Pubmed. Die Zugangsberechtigung zu Volltextartikeln erfolgte über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz. Ergänzend kam auch Google Scholar zum Einsatz, um anderweitig nicht verfügbare Publikationen aufzufinden. Zusätzlich stand stabikat+, die Literatursuchmaschine der Staatbibliothek Berlin, zur Verfügung. Verwendete Suchbegriffe waren vor allem „AEFI, adverse event, immunis(z)ation, vaccin*, safety, coverage, rates, hesitancy, attitudes etc.“ entweder in Kombination untereinander oder aber mit einzelnen Impfstoffen bzw. einzelnen Bestandteilen von diesen.

Die Referenzangaben der Artikel wurden auch auf weiterführende Literatur überprüft, die bei entsprechender Bedeutsamkeit in diese Arbeit mit einfließen.

Besonders für den Einführungsteil wurden außerdem Fachbücher zu mikrobiellen und immunologischen Themenkomplexen studiert.

Auch die Internetpräsenzen der jeweiligen für Immunisierungen verantwortlichen Ministerien und staatlichen Institutionen wurden mit ihren zur Verfügung gestellten Publikationen herangezogen. Das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen in Österreich wurde mit der Bitte um Bereitstellung aktueller Impfquoten direkt kontaktiert.

Berücksichtigung fanden deutsch- und englischsprachige Artikel, die auf ihre Relevanz hin überprüft wurden. Neben inhaltlichen Aspekten wurden auch methodische Vorgehensweisen der Studien berücksichtigt und die statistische Aussagekraft bewertet.

Untersucht wurden mögliche schwere Nebenwirkungen von Standardimpfungen im Kindesalter.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Ursachen mangelnder Impfbereitschaft

Nahezu weltweit ist die Anzahl der durch Immunisierung geschützten Kinder aus verschiedensten Gründen unbefriedigend (42). Dabei gilt es zu unterscheiden, ob äußere Umstände eine Impfung verhindern oder ob eine aktive Entscheidung der zu impfenden Person zugrunde liegt. Beispielsweise ist der limitierende Faktor in Entwicklungsländern oft die mangelnde Verfügbarkeit von Impfstoffen, bzw. von medizinischen Ressourcen, die nötig sind, um diese zu verabreichen. In entwickelten Industriestaaten wie Ö oder D, in denen eine weitgehend flächendeckende medizinische Versorgung und der Zugang zu z.T. kostenlosen Impfprogrammen Standard sind, gewinnt die mangelnde Impfbereitschaft als Ursache eine zunehmende Bedeutung. Um die Bekämpfung von Infektionskrankheiten voranzutreiben und die ambitionierten Impfziele der verschiedenen Institutionen zu erreichen, muss dieses Phänomen untersucht werden. Zu Beginn bedarf es einer genauen Beschreibung der Erscheinung bevor die Ursachenanalyse und daraus resultierend Maßnahmen zur Lösung des Problems eingeleitet werden können. Ein erster Schritt sollte darin bestehen, sich bei der Deskription des Phänomens auf einheitliche Begrifflichkeiten zu einigen und diese zu definieren.

Für den englischsprachigen Bereich hat sich eine Arbeitsgruppe der WHO Anfang 2015 auf den Begriff „vaccine hesitancy“ festgelegt. Wörtlich übersetzt bedeutet dieser so viel wie Impfzögern oder Impfunsicherheit. Demnach kann dieser Begriff am ehesten beschreiben, dass diese Unsicherheiten nicht nur gegenüber der Impfung selbst, sondern auch gegenüber den diversen Impfstoffen, der produzierende Industrie und vielem mehr bestehen können. Außerdem stellt sich der Übergang zwischen den Extremen von vollständiger Ablehnung und

bedingungsloser Akzeptanz fließend dar, wie in Abbildung 3 ersichtlich. Dieses breite Spektrum der Vorbehalte sollte in der Festlegung eines geeigneten Bezeichnung zusätzlich Beachtung finden (43,44).

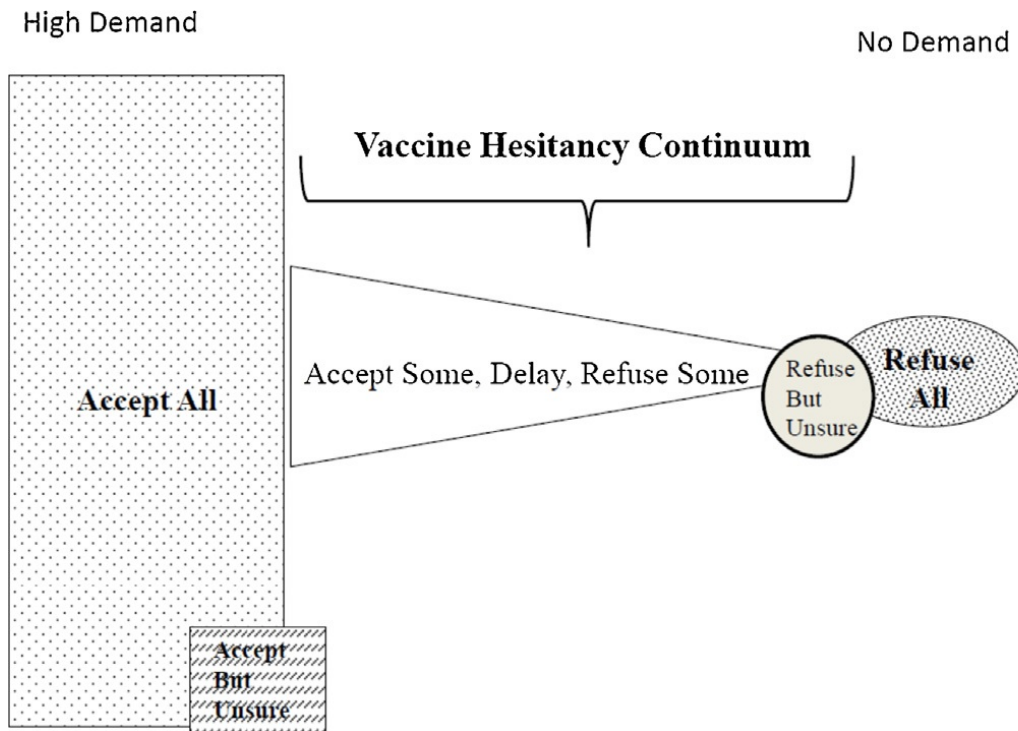


Abbildung 3 Spektrum der mangelnden Impfbereitschaft (43)

Doch auch im deutschen Sprachgebrauch müssen wir uns vergegenwärtigen, wie heterogen diese Gruppe von Menschen mit mangelhafter Impfbereitschaft ist. Der Begriff Impfgegner impliziert, dass jemand jegliche Impfungen konsequent ablehnt. Der Gebrauch des Wortes Impfskeptiker lässt eher eine Person vermuten, die Impfungen nicht unbedingt absolut, jedoch auch weitgehend zweifelnd gegenübersteht. Letztlich kann der Begriff des Impfkritikers wenig Aussage über zustimmende oder ablehnende Haltung gegenüber der Immunisierung treffen. Er bedeutet sinngemäß nur, dass sich jemand hinterfragend mit der Thematik auseinandersetzt. Diese letztgenannte Kategorie negativ zu konnotieren, bedeutete unter Umständen, mündige und selbstbestimmte PatientInnen zu diffamieren. Dabei sollte doch eine größtmögliche Gesundheitskompetenz gefördert werden, um die Erhaltung und

Wiederherstellung der Gesundheit optimal gewährleisten zu können, und damit Ziel ärztlichen Handelns sein. Und trotzdem werden diese Ausdrücke auch im wissenschaftlichen Kontext mehr oder weniger synonym verwandt. Um aber alle Einflussfaktoren einzubeziehen, braucht es eine Bezeichnung, die die gesamte Bandbreite abbildet, wobei die Begriffe der mangelnden Impfbereitschaft bzw. Impfskeptiker (als eher personalisierte Form) am geeignetsten erscheinen. Ein solcher eindeutiger Sprachgebrauch kann auch dabei helfen, Menschen, die dieses Phänomen betrifft, unvoreingenommen zu begegnen ohne ihre Einstellungen und Beweggründe zu pauschalisieren.

Die SAGE-Arbeitsgruppe der WHO definiert die „vaccine hesitancy“ frei übersetzt als gehemmte Akzeptanz oder Ablehnung der Impfung trotz der Verfügbarkeit von Impfleistungen. Sie ist komplex und kontextspezifisch, variierend über die Zeit, den Ort und die betreffenden Impfstoffe. Beeinflusst wird sie durch Faktoren, wie Selbstgefälligkeit, Zweckmäßigkeit und Überzeugung (43).

Um Maßnahmen gegen die mangelnde Impfbereitschaft einleiten zu können, wird seit ca. 2-3 Jahren intensiv an den Ursachen geforscht, die dieser Einstellung zu Grunde liegen. Es sind Umfragen entwickelt worden, die einerseits die quantitative Messung der Verbreitung von vaccine hesitancy und andererseits die qualitative Erfassung von deren Motiven abdecken sollen. Die Fragestellungen in solchen Umfragen unterscheiden sich in den verschiedenen Arbeiten häufig, sodass ein Vergleich mehrerer Werke aus unterschiedlichen Regionen oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten schwer fällt und sich Trends nicht auf den ersten Blick erschließen können.

Um die mannigfachen Beweggründe von Impfskeptikern erfassen zu können und diese übersichtlicher zu gestalten, hat die WHO Kategorien festgelegt, denen sich die meisten Antworten aus Umfragen zuordnen lassen (44). Demnach lassen sich 3 große Gruppen an Ursachen unterscheiden:

1. kontextbezogene Einflüsse
2. das Individuum bzw. die soziale Umgebung betreffende Einflüsse
3. Impfstoff/Impfung betreffende Einflüsse

Diese 3 Kategorien werden im Weiteren in Aspekte unterteilt, die die Impfbereitschaft sowohl positiv als auch negativ verändern können.

Die erste Kategorie beinhaltet mediale Einwirkungen, besonders auch soziale Netzwerke, die Meinungen zu Impft Themen eine Plattform bieten und durch leichten Zugang eine große Masse an Menschen erreichen und beeinflussen können. Mit „kontextbezogen“ sind zudem einflussreiche Persönlichkeiten gemeint, wie z.B. Amtsinhaber aus dem öffentlichen Bereich, Berühmtheiten, Religionsführer oder Lobbyisten, deren Aussagen ein hohes Gewicht in der Gesellschaft haben. Zusätzlich werden hier die möglichen Effekte historischer Ereignisse zusammengefasst. Beispielsweise löste die Verwendung von verschiedenen Impfstoffen in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen während der Schweinegrippen-Pandemie in Deutschland 2009 kontroverse Diskussionen aus. Ein weiterer Gesichtspunkt sind die religiösen, kulturellen und sozio-ökonomischen Einflussfaktoren, die ganze Gemeinschaften in Impffragen beherrschen können. Auch politische Umstände, wie die Impfpflicht in der ehem. DDR, geographische Barrieren und Vorbehalte gegenüber der pharmakologischen Industrie werden unter 1. vereint.

Einflüsse auf das Individuum selbst oder dessen soziales sind ebenfalls vielschichtig: Erfahrung mit vergangenen Impfungen können die Einstellung zu künftigen Immunisierungen zum positiven und zum negativen verändern. Dabei spielen auch Erlebnisse von Angehörigen oder Bekannten eine große Rolle. Zusätzlich wurden viele Aussagen beobachtet, die sich unter der Frage vereinen lassen, ob die Impfung das wirksamste Verfahren zum Erlangen eines Infektionsschutzes darstellt oder ob sich andere Verhaltensweisen, beispielsweise das Stillen, alternative Medizin oder das Durchmachen von diesen Erkrankungen dazu besser eignen. Die Entscheidungsfindung kann ebenso davon abhängen, wie fundiert das Wissen und wie groß das Bewusstsein der zu impfenden Person zu Fragen der Impft thematik ist. Fehlinformationen können die mangelnde Impfbereitschaft stark beeinflussen.

Ferner wird auch das Vertrauen in das Gesundheitssystem in der 2. Kategorie thematisiert, das häufig gleichfalls auf persönlichen Erfahrungen basiert und verstärkende bzw. abschwächende Faktoren beinhaltet. Weiterhin stellt die

Wahrnehmung der Risiko/Nutzen-Relation hier einen wichtigen Aspekt dar. Die Bereitschaft zu einer Impfung kann sinken, wenn das Risiko der Erkrankung unterschätzt oder gar vollständig negiert wird, bzw. die Risiken, die mit einer Impfung einhergehen als weitaus höher angesehen werden als ihre Vorteile. Ergänzend kommen unter den individuellen Elementen auch soziale Normen zum Tragen, die das Handeln Einzelner beeinflussen und deren Ausprägung stark von der Zusammensetzung der jeweiligen Gruppierung abhängig ist.

Die letzte Kategorie zeichnet sich durch Faktoren aus, die in direktem Zusammenhang mit dem Impfstoff oder der Durchführung einer Impfung selbst in Zusammenhang stehen. Der erste Punkt beschreibt Einflüsse durch die biologischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Impfungen. Eine mangelnde Effektivität des Wirkstoffes oder besonders schwere Nebenwirkungen können die Impfbereitschaft deutlich schmälern, selbst wenn diese Nebenwirkungen bereits längst wissenschaftlich widerlegt sind. Überdies hinaus können Personen neu eingeführten Impfstoffen sehr skeptisch gegenüberstehen, wenn sie das Gefühl haben, sie seien noch nicht lang genug in Benutzung bzw. nicht lang genug getestet worden. Dieser Effekt verstärkt sich, wenn der Anlass der Einführung nicht offensichtlich ist, da es keine neu aufgetretene Pandemie oder ähnliches in der jüngsten Vergangenheit gegeben hat, bzw. die schützenden Auswirkungen einer neuen Impfung im Alltag nicht spürbar sind, wie beispielsweise zur Einführung des HPV-Impfstoffes. Auch die Applikationsformen spielen eine Rolle, da orale bzw. nasale Darreichungsformen i.d.R. besser akzeptiert werden. Der Aufbau und die Organisation von Impfprogrammen oder –kampagnen entscheidet darüber, wieviel Aufwand mit einer Impfung in Verbindung steht. Dieser Punkt steht eng in Verbindung mit dem notwendigen Impfschema und den Kostenaspekten, die eine Entscheidung zur Impfung beeinflussen können. Der letzte Faktor, der hier angesprochen wird, ist die Rolle der TherapeutInnen, die für die Durchführung der Impfung verantwortlich sind. Ihnen kommt eine nicht zu vernachlässigende Vorbildfunktion zu, die einen großen Einfluss auf die Entscheidung der PatientInnen hat (44).

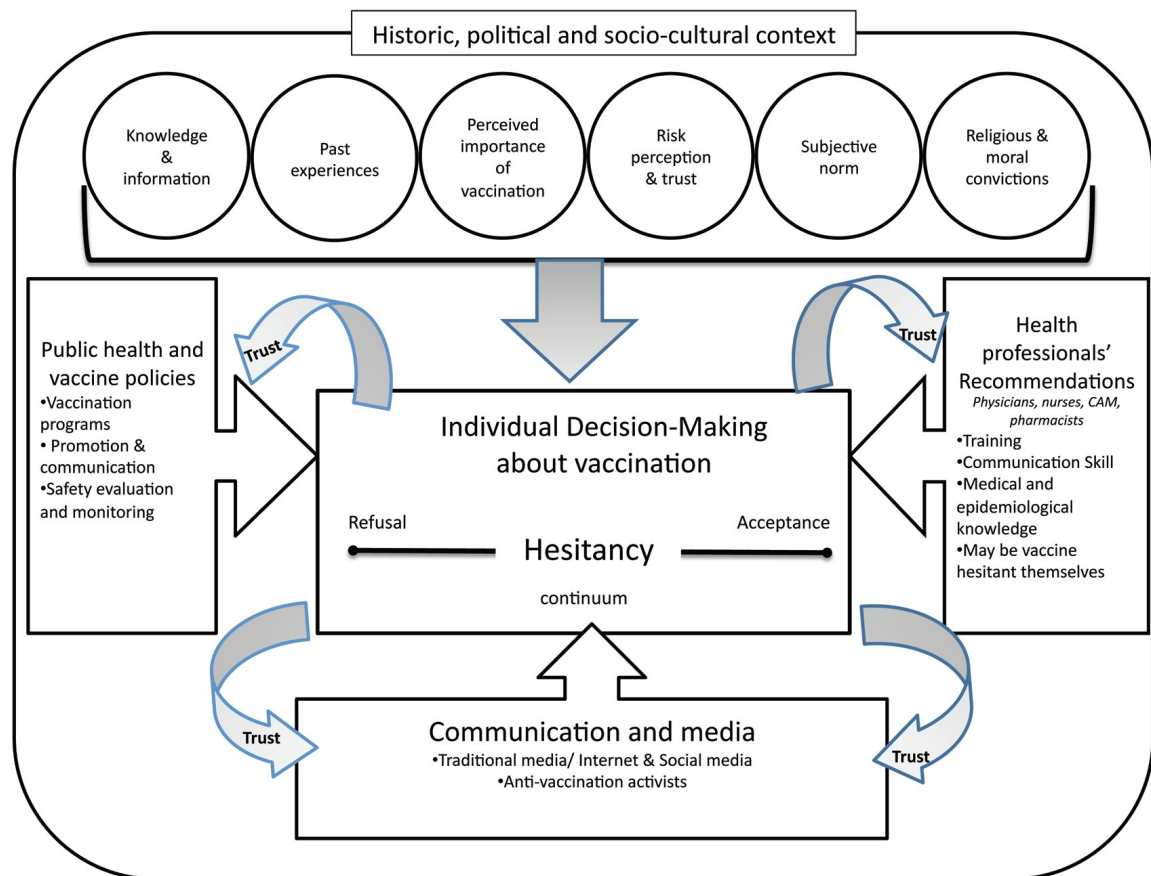


Abbildung 4 Konzeptmodell der mangelnden Impfbereitschaft (45)

Eine Arbeitsgruppe in Kanada, bestehend aus über 40 Experten mit verschiedensten wissenschaftlichen Hintergründen, entwarf ein Schema (Abbildung 4), das verdeutlichen soll, dass die mangelnde Impfbereitschaft ein individuelles Verhalten ist, dass von vielen persönlichen Faktoren beeinflusst wird.

Hier wird gezeigt, dass einerseits öffentliche Entscheidungsträger aus dem Gesundheitssystem und andererseits das Medizinische Personal, das über Impfungen informiert und sie verabreicht, Vertrauen bei den betreffenden Personen schaffen können. Aber auch die Medien spielen hier eine wichtige Rolle. Mit ihren unterschiedlichsten Kanälen liefern sie Informationen, die einen positiven oder negativen Effekt auf die Entscheidungen zwischen Ablehnung und Akzeptanz einer Impfung haben.

Die vertrauenswürdigste Ansprechpartner in Fragen rund um das Thema Impfungen sind für die allermeisten Menschen medizinische Fachkräfte (45).

In Deutschland ist ein persönliches ärztliches Gespräch für 98% der Menschen eine geeignete Informationsquelle. Den letzten Rang in dieser Kategorie belegen Soziale Netzwerke. Doch immer noch 21% der befragten Deutschen halten sie für ein geeignetes Medium, um sich über Impfungen zu informieren.

Laut einer Aussage vom RKI sind etwa 3-5% der Deutschen Impfgegner (46). Diese Verteilung scheint sich auch unter MedizinerInnen fortzusetzen. In Frankreich ergab eine Telefonumfrage, dass 3% der AllgemeinmedizinerInnen starke Bedenken oder eine gar ablehnende Haltung Impfungen gegenüber einnehmen. 11% der Befragten gaben Moderate Bedenken an (47). Auf eine web-basierte Befragung von ÄrztInnen in der Schweiz antworteten fast 5%, sie würden zumindest einige der empfohlenen Impfungen ablehnen (48). Besonders anthroposophisch oder homöopathisch eingestellte MedizinerInnen zweifeln den Nutzen von Impfungen häufig an. In einer Befragung aus dem Jahre 2001 wurden abgesehen von den im allgemeinen gut akzeptierten Impfungen gegen Tetanus, Polio und Diphtherie alle anderen damals empfohlenen Impfungen im Durchschnitt von 40% der homöopathisch orientierten ÄrztInnen in Deutschland als unnötig erachtet, sowohl für Kinder, als auch für Erwachsenen und Risikogruppen. Der Unterschied zur nicht-homöopathischen Kontrollgruppe war signifikant ($p < 0.01$) (49).

Die WHO/UNICEF befragt seit 1998 eher oberflächlich die Gesundheitsministerien der Mitgliedstaaten nach den 3 wichtigsten Gründen für mangelnde Impfbereitschaft (50,51). Doch es gibt Überlegungen, diese Befragungen qualitativ zu verbessern um daraus fundierte Schlüsse ziehen zu können (52).

Weltweit betrachtet stehen die Sorgen um mögliche Nebenwirkungen nach Impfungen an erster Stelle der Top 3 Ursachen für mangelnde Impfbereitschaft, gefolgt von mangelndem Wissen/Bewusstsein und religiösen/kulturellen/sozio-ökonomischen Einflüssen an dritter Stelle (51). Legt man die Umfrage von Larson et. al. aus dem Jahre 2016 zu Grunde, in der Daten aus 67 Ländern erhoben worden sind, fällt zusätzlich auf, dass Männern weltweit die Immunisierung von Kindern deutlich weniger wichtig ist als Frauen. Ferner lässt sich feststellen, dass ein höherer Grad an Bildung einen positiven Effekt auf die Ansichten hat, dass

Impfungen wichtig für Kinder seien und dass sie effektiv wirkten. Lediglich das Sicherheitsempfinden hinsichtlich Impfstoffen bleibt durch den Bildungsgrad unbeeinflusst. Dass sich allerdings das Erlangen der höchsten Bildungsstufe (z.B. PhD/Master) überhaupt nicht signifikant auf die zuvor genannten Punkte auswirkt, ist beachtlich. Menschen mit geringem Einkommen, sehen Impfungen tendenziell als weniger wichtig für Kinder an und zweifeln eher an ihrer Sicherheit und Effektivität (53).

Bei der näheren Betrachtung Europas fällt auf, dass auch hier die Sicherheitsbedenken mit Abstand an erster Stelle als Grund für eine mangelnde Impfbereitschaft angegeben werden. Diese sind demnach im Vergleich zur afrikanischen, amerikanischen, süd-ost-asiatischen und der ost-mediterranen Region am höchsten. In Europa kommt offensichtlich vermehrt hinzu, dass die potentielle Gefahr von VPD aus der Wahrnehmung der Menschen verschwindet und der Bedarf an einer Immunisierung dadurch sinkt. Hier spielen weniger religiöse/kulturelle/sozio-ökonomische Einflüsse eine Rolle. An dritter Stelle entscheidet sich die Akzeptanz von Impfungen erneut an der Frage, wieviel Vorwissen und Bewusstsein jemand gegenüber Impfungen mitbringt (51,53,54).

Über die Motive von Impfskeptikern in Ö und D gibt es wenig valide Daten. Eine Befragung von 350 Menschen in Tirol ergab, dass über 11% der Teilnehmer Impfungen kategorisch ablehnen. Und auch wenn diese Studie sicher nicht als repräsentativ für ganz Ö angesehen werden kann, ergab sie, dass auch dort der am häufigsten genannte Grund die Sorge vor möglichen Nebenwirkungen war, gefolgt von Zweifeln an der Effektivität und Misstrauen in die Pharma-Industrie. Hinzu kam, dass Impfskeptiker häufiger das TV-Programm als Informationsquelle zum Thema Impfungen angaben, als Befragte mit grundsätzlich hohem Vertrauen in Impfungen, die eher aussagten, sich durch ihren Hausarzt informieren zu lassen (55). In D hat die Forsa im Auftrag der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) im Jahre 2014 eine Umfrage an knapp 4.500 zufällig ausgewählten Probanden zum Thema Infektionsschutz durchgeführt. Diese Studie ermittelte einen quantitativen Anteil von 6% der 16-85 jährigen Bevölkerung, der Impfungen eher ablehnend gegenüber steht. Dieser Wert war im Vergleich zur

Baseline-Studie von 2012 signifikant gestiegen. Bei etwa einem Viertel der Befragten war es in den vorangegangenen Jahren schon einmal vorgekommen, dass sie eine empfohlene Impfung nicht durchführen lassen hatten. Unter den am häufigsten genannten Ursachen für die entfallenen Impfdosen, die keiner unbeabsichtigten Natur waren, fand sich bei 42% der Angaben die mangelnde Einschätzung der VPD als gefährliche Erkrankungen. Diese Einstellung war besonders hoch bei Menschen mit Migrationshintergrund. 35% gaben an, aus Angst vor Nebenwirkung schon einmal eine Impfung ausgelassen zu haben, wobei hier auch ein niedriger Bildungsgrad eine negative Impfentscheidung begünstigte. Jeweils fast ein Drittel der Angaben bezogen sich auf ein mangelndes Vertrauen in die Wirksamkeit und auf eine abschreckende Wirkung durch impfkritischer Medienberichte. Im Vergleich zur Baseline-Studie stellte bei den Angaben von Gründen die Zunahme bei den verpassten bzw. vergessen Impfterminen die einzige signifikante Veränderung dar. Abgesehen davon war die Antwortverteilung im Vergleich zur Voruntersuchung stabil (56).

3.2 Nebenwirkungen von Impfstoffen

3.2.1 MMR(V)

3.2.1.1 Fieberkrampf

Fieberkrämpfe (FK) kommen losgelöst von Impfungen im Kindesalter relativ häufig vor. Mit einem Häufigkeitsgipfel bei 18 Monaten durchleben etwa 2-5% der 0,5-4jährigen Kinder einen solchen FK (57). Obwohl die überwiegende Mehrheit der FK ein benignes Ereignis darstellt, ist die Wahrscheinlichkeit später einen oder mehrere unprovokierte epileptische Anfälle zu erleiden nach einem stattgehabten FK im Vergleich zur Gesamtbevölkerung 4-5fach erhöht. Besondere Risikofaktoren sind dabei eine positive Familienanamnese, komplizierte Fieberkrämpfe und ein vorbestehender auffälliger neurologischer Befund (58). Zudem kann ein solcher Krampf für die Eltern allein durch seinen Anblick ein einschneidendes und beängstigendes Erlebnis sein. Daher soll sich hier an dieser Stelle mit der üblicherweise nicht als schwerwiegend eingestuften AEFI im Folgenden auseinander gesetzt werden.

In einer populationsbasierten Kohortenstudie in Dänemark an über 500.000 Kindern, die zwischen 1991 und 1998 geboren worden waren, wurden MMR-vakzin-assoziierte Fieberkrämpfe untersucht, speziell für die Virenstämme Moraten, Jeryl Lynn und Wistar RA 27/3. Dabei ergab sich im Vergleich zu nichtgeimpften Kindern ein um 10% erhöhtes Risiko einen FK zu bekommen (RR 1,10; 95% KI 1,05 - 1,15). Dieses erhöhte Risiko fiel besonders während der ersten 2 Wochen nach der verabreichten Impfung auf (RR 2,46; 95% KI 2,22 – 2,73). Eine erhöhte Neigung zur Epilepsie konnte allerdings während einer knapp 9jährigen Follow-Up-Phase nicht nachgewiesen werden (RR 0,70; 95% KI 0,33 -1,50) (59)

Nach der Einführung des tetravalenten Impfstoffes gegen Masern Mumps Röteln und Varizellen ist untersucht worden, ob sich diese neuen Impfstoffe auf das FK-

Risiko auswirken. 2014 verglichen MacDonald et al. dieses Risiko in einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zwischen Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten ($n = 277.774$), die entweder den tetravalenten Impfstoff (MMRV) oder den Varizellenimpfstoff zusätzlich am selben Tag zum trivalenten Impfstoff (MMR+V) erhalten haben. Diese ergab ein fast doppelt so hohes Risiko zwischen 7-10 Tagen nach der MMRV-Impfung einen FK zu erleiden (RR 1,99; 95% KI 1,3 – 3,05). Dies entspricht einem zusätzlichen absoluten Risiko von 3,52 FK/ 10.000 MMRV-Impfdosen (60).

Diesen Sachverhalt konnten Schink et al. in einer Kohortenstudie bestätigen und durch Überprüfung eines anderen MMRV-Impfstoffes schlussfolgern, dass es sich dabei um einen Klasseneffekt von diesen tetravalenten Impfstoffen handelt (61).

Eine 2013 - 2014 in Venetien durchgeführte prospektive populationsbasierte Kohortenstudie verglich ebenso die zwei Impfstrategien MMRV und MMR+V. Dabei stellte sich heraus, dass Lokalreaktionen in der via MMR+V geimpften Gruppe signifikant ($p < 0,01$) häufiger auftraten (RR 3,33; 95% KI 2,79 – 3,98). Ein erhöhtes FK-Risiko zeigte sich dabei jedoch nicht doch gilt dabei auch zu beachten, dass die Fallzahlen ($n = 10.395$) zu gering sind um AEFI mit einem derart niedrigen absoluten Risiko zu untersuchen (62). Es ist es bekannt, dass In einigen Regionen die Varizellenimpfquote durch Kombinationsimpfstoffe und die daraus resultierende Vereinfachung der Impfkalender durchaus gesteigert werden konnte (63–65).

Abschließend kann man festhalten, dass das Risiko einen FK zu erleiden nach MMR-Impfung leicht erhöht ist, besonders, wenn man diese mit dem Varizellenimpfstoff kombiniert. Nicht außer Acht gelassen werden darf jedoch der Fakt, dass bei der Entwicklung eines FK die genetische Disposition eine große Rolle zu spielen scheint und FK meist folgenlose Ereignisse bleiben. Das durch die MMR(V)-Impfung erhöhte Risiko muss abgewogen werden: erstens mit den Folgen der Infektionserkrankungen, die durch die Impfungen verhindert werden und zweitens mit den Lokalreaktionen, die ohnehin den größten Teil der Nebenwirkungen nach Impfungen einnehmen und zunehmen, je mehr Einzelimpfungen verabreicht werden müssen.

Bauchau et al. haben das erhöhte FK-Risiko durch MMRV ins Verhältnis zu den ausbleibenden Komplikationen durch eine höhere Varizellenimpfquote gesetzt. Anhaltspunkt sollten dabei die Hospitalisierungstage sein, die auf der einen Seite entstehen und auf der anderen Seite verhindert werden. Die Studie ergab, dass durch die Einführung des MMRV-Impfstoffes in Deutschland innerhalb von 2 Jahren 225 zusätzliche Hospitalisierungstage entstanden und gleichzeitig 1976 Hospitalisierungstage verhindert worden waren (66). Natürlich basiert dieses mathematische Modell auf vielen Annahmen und Vereinfachungen und außerdem waren die Autoren der Studie Mitarbeiter von GlaxoSmithKline®, dem Unternehmen, das einen tetravalenten Impfstoff auf dem Markt etablierte und die Studie in Auftrag gegeben hat. Nichtsdestotrotz wird hierbei ein wichtiger Blickwinkel deutlich, der eingenommen werden muss, wenn man einzelne AEFI in Zusammenhang mit dem gesamten Nutzen/Risiko analysieren will. Die aktuelle Empfehlung der STIKO trägt das erhöhte FK-Risiko bei dem Kombinationsimpfstoff Rechnung. Sie empfiehlt die simultane Gabe von einem MMR-Impfstoff und dem V-Impfstoff an unterschiedlichen Injektionsorten bei der ersten Impfdosis. Die zweite Dosis kann jedoch ohne Weiteres mit einem Kombinationsimpfstoff erfolgen, da vermehrte Fieberkrämpfe bisher nur nach erster MMRV-Dosis beobachtet werden konnten.

3.2.1.2 Immunthrombozytopenie

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der sich Antikörper bilden, die sich gegen Adhäsionsmoleküle der Thrombozyten richten und so deren Lebensdauer verkürzen. Resultierend daraus kann es zu petechialen (Schleim-)hautblutungen kommen. In der Regel verläuft die ITP selbstlimitierend, jedoch kann sie auch chronifizieren und in sehr seltenen Fällen auch zu spontanen Blutungen im Gastrointestinaltrakt und im Gehirn führen (67). Nachdem Fallberichte auf ein erhöhtes ITP-Risiko, besonders in den ersten 6 Wochen nach einer MMR-Impfung vermuten ließen, wurde diese mögliche Nebenwirkung genauer untersucht.

In einer Fall-Kontroll-Studie von Black et al. 2003 ergab sich bei relativ geringer Fallzahl (n=23) für 1-2 jährige Kinder ein ca. 6fach erhöhtes relatives Risiko

innerhalb von 6 Wochen nach einer MMR-Impfung an der ITP zu erkranken. Die Hintergrundmorbidity lag hier bei 0,9/100.000 Personenjahren (95% KI 0,5- 1,5). Das attributable Risiko, eine ITP innerhalb 6 Wochen nach einer MMR-Impfung zu entwickeln, wurde auf 1/25.000 beziffert (95% KI 21300 - 89400) (68).

In einem systematischen Review versuchten Mantadakis et al. 2010 die Inzidenz für die MMR-vakzin-assoziierte ITP genauer zu bestimmen (Daten aus 12 Studien) und diese mit Fallzahlen von ITP nach Masern- bzw. Rötelninfektionen zu vergleichen (Daten aus 4 Studien), da diese beiden Viren als Hauptursache für die Thrombozytopenie in MMR-Impfstoffen angesehen werden. Definiert wurde die ITP als Absinken der Thrombozyten $<150.000/\mu\text{l}$ im Blutaussstrich und/oder als klinische Manifestation durch spontane Blutungen.

Obwohl die Inzidenzen gerade für die ITP nach natürlicher Infektion stark schwankten (6-1200/100.000 Infektionen), konnte festgestellt werden, dass selbst die pessimistischsten Zahlen, die gefunden worden waren, von 4/100.000 Impfdosen nach MMR-Impfung (2,6/100.000 im Median) um 50% niedriger waren, verglichen mit der niedrigsten berichteten Inzidenz nach Wildinfektion (6/100.000). Die Tatsache, dass sich diese Konfidenzintervalle nicht überschneiden, spricht für einen statistisch signifikanten Unterschied. Außerdem kamen die Autoren in dieser Studie zu dem Schluss, dass die ITP gerade im Kindesalter nach Impfung zumeist selbstlimitierend und nicht lebensgefährlich verläuft. Zusätzlich bestünden keinerlei Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer 2. Impfdosis nach aufgetretener akuter ITP. In keinem der beschriebenen Fälle kam es zu einem Wiederauftreten der Erkrankung (69).

Im Jahre 2013 führte die VAESCO in Zusammenarbeit mit England und Dänemark eine Untersuchung an 1-2 jährigen Kindern durch, die auf selbstkontrollierten Fallserien und einer Kohortenstudie basierte. Ziel dieser Studie war es, standardisierte Protokolle zu entwickeln, um seltene AEFI in diversen Ländern miteinander vergleichen und deren Häufigkeit präzise beschreiben zu können. In beiden Ländern zeigten sich mittels unterschiedlicher Untersuchungsmethoden reproduzierbare Zahlen, was auf eine hohe Validität schließen lässt. Andrews et al.

konnten ein attributales Risiko von 1/50.000 (95% KI 40.000 – 74.000) innerhalb der ersten 6 Wochen nach einer Impfung erheben (70).

All diese Ergebnisse bilden sicher keine absolut genauen Inzidenzen der ITP ab, da meist ausschließlich Fälle eingeschlossen werden können, die auch klinisch relevant werden. Dies ist jedoch frühestens bei einer Plättchenzahl von $<80.000/\mu\text{l}$ zu erwarten.

In der Bewertung der bestehenden Literatur kommt man zu dem Schluss, dass die ITP keine Limitation für die MMR-Impfung darstellen sollte, da die Wahrscheinlichkeit zu erkranken im Vergleich zur Wildinfektion geringer und der Krankheitsverlauf weniger schwer ist. Ausschließlich die Anwendung bei Kindern mit chron. ITP ist wissenschaftlich noch nicht ausreichend untersucht. Hier sollte eine genaue Risiko/Nutzen-Abwägung stattfinden in Anbetracht des regionalen Risikos an Mumps Masern oder Röteln zu erkranken. Vor einer Auffrischungsimpfung sollten evtl. Titerbestimmungen durchgeführt werden, um festzustellen, ob diese wirklich bereits notwendig ist (71,72). Außerdem bedarf es zusätzlicher Studien um einen Zusammenhang zwischen ITP und anderen vor allem neuen Impfstoffen nachzuweisen. Zwar gibt es hier bereits beschriebene Assoziationen, doch beruhen diese auf sehr niedrigen Fallzahlen und stehen unter dem Verdacht, durch Confounder beeinflusst zu sein. Auch traten diese eher erst im Erwachsenenalter auf, wodurch sich erst recht kein Einfluss auf die Durchführung von Standardimpfungen im Kindesalter ableiten lässt (73–75).

3.2.1.3 Autismus und CED

Die kontroverse Diskussion um eine mögliche Assoziation zwischen Autismus und Impfungen begann, als Dr. Andrew Wakefield und seine Kollegen im Jahre 1998 einen Artikel im Lancet veröffentlichten, in dem sie 12 pädiatrische Patienten mit gastrointestinalen Auffälligkeiten und Entwicklungsstörungen untersuchten. Bei 9 dieser Kinder wurde Autismus diagnostiziert und bei 6 von ihnen stellten entweder behandelnde Ärzte oder Eltern eine Verbindung zu einer vorangegangenen MMR-Impfung her. Die Autoren spekulierten, dass die MMR-Impfung eine gastrointestinale Entzündung auslöst. Durch die gesteigerte Permeabilität sollten

schädliche Proteine in die Blutbahn gelangen und im Gehirn Autismus verursachen können (76).

Das Lancet-Magazin nahm den Artikel erst 2010 zurück (77), obwohl bereits Jahre zuvor Kritik an dem Artikel laut wurde. Die Arbeit Wakefields et al. (76) basierte auf einer sehr kleinen Fallserie ohne Kontrollgruppe, er verknüpfte 3 verschiedene klinische Bedingungen miteinander und er verließ sich auf die Erinnerungen und Meinungen von Eltern. Die Hypothese einer Kausalität zwischen MMR-Immunisierung und Autismus konnte im Folgenden durch verschiedenste Studien mit unterschiedlichen Methoden und Ansätzen konsistent widerlegt werden. Beispielsweise führten Madsen et al. 2002 eine retrospektive Kohortenstudie an 537.303 Kindern durch, die zwischen 1991 und 1998 geboren worden waren. Sie konnten kein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) bei MMR-Impfungen feststellen. Auch die Anpassung an mögliche Confounder (mit Ausnahme des Alters) ergab keine Risikozunahme.

Taylor et. al veröffentlichten im selben Jahr eine Untersuchung an 278 Kindern mit kindlichem und 195 mit atypischem Autismus. Darmstörungen waren innerhalb keiner der Gruppen ungleichmäßig verteilt ($p=0,73$). Weder zwischen MMR-Impfung und gastrointestinalen Störungen ($p=0,48$) noch zwischen ASD und der MMR-Impfung ($p=0,83$) konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Insgesamt 80 ProbandInnen wiesen sowohl eine autistische Störung, als auch eine auffällige GI-Symptomatik auf, was im Vergleich signifikant erhöht war ($p=0,002$). Doch auch dabei bestand keine statistisch signifikante Verknüpfung zur MMR-Impfung ($p=0,2$). Außerdem war kein direkt kausaler Zusammenhang zwischen GI-Symptomatik und autistischer Störung herstellbar. Die Korrelation variierte nicht signifikant über die einzelnen gastrointestinalen Symptomarten ($p=0,35$). Zudem halten Kinder mit Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis oft ungewöhnliche Diäten ein und GI-Störungen sind häufig auch mit anderen neurologischen Entwicklungsstörungen vergesellschaftet (78). Im Folgenden wurden diverse weiterführende Analysen durchgeführt, die sich mit der Assoziation von entzündlichen Darmerkrankungen und der MMR-Impfung auseinandersetzten. Die überwiegend eindeutigen Ergebnisse konnten auch dafür keinerlei Belege liefern (79–82). Eine in nord-ost Kroatien durchgeführte retrospektive kontrollierte Kohortenstudie an 300 PatientInnen mit Colitis Ulcerosa

bzw. Mb. Crohn konnte zwar die Maserninfektion in der Kindheit als Risikofaktor für eine solche chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) ausschließen ($p=0,932$), jedoch fanden Vcev et al. einen Zusammenhang zwischen der Immunisierung gegen Masern und den CED ($p=0,026$). Zu kritisieren sind bei dieser Studie jedoch die relativ geringen Fallzahlen für die niedrigen Inzidenz- und Prävalenzraten von entzündlichen Darmerkrankungen, die starke regionale Beschränktheit und die damit verbundene geringe Aussagekraft für die gesamte Bevölkerung (83).

Jain et al. versuchten 2015 die Beziehungen zwischen MMR-Impfung und ASD noch zu spezifizieren. Sie untersuchten in einer retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie ($n=95.727$) das Risiko für eine ASD nach MMR-Impfung bei 2- bzw. 5jährigen Kindern, die bereits ältere Geschwister mit einer bestehenden Autismus-Spektrum-Störung haben. Sie zeigten ebenfalls, dass eine MMR-Impfung das Risiko für Autismus nicht erhöht. Zusätzlich besteht kein größeres Risiko für Kinder mit betroffenen älteren Geschwistern, weder für 2jährige mit einer MMR-Impfung, noch für 5jährige mit zwei Impfdosen ($p=0,25$ bzw. $0,07$) (84).

Wakefield konnte im Nachhinein überführt werden, Sachverhalte aus den PatientInnenakten von ProbandInnen bewusst abgeändert zu haben, um seine These zu unterstützen, eine neue Variante einer syndromalen Erkrankung entdeckt zu haben (85,86). Es wurde berichtet, dass Wakefield während der Studie durch einen Anwalt finanziert worden war, der sich als Mitglied einer Anti-Impf-Gruppierung erhoffte, auf diesem Weg einen Prozess gegen ein Pharmaunternehmen anstreben zu können. (87)

So entzog ihm das General Medical Council seine Approbation aufgrund von Unaufrichtigkeit und 12 Fällen von ungerechtfertigten invasiven Eingriffen an Kindern.

Die Arbeit von Wakefield et al. (76) könnte einen großen Anteil daran gehabt haben, dass die Quote der gegen MMR geimpften Menschen in England von 92% im Jahre 1996 auf 80% im Jahre 2003, in Süd-Ost-London sogar auf 62% abgefallen ist (88). 2006 wurden während der ersten 5 Monate in Großbritannien 449 Masernfälle registriert, inklusive dem ersten Masern-Todesopfer seit 1992. Im

Vergleich dazu gab es im ganzen Jahr 1998 nur 56 berichtete Masernerkrankungen (89).

Die Tatsache, dass in unserer Gesellschaft die Ansicht, Impfungen können zu Autismus führen, immer noch stark verbreitet ist, zeigt, wie weitreichend die Auswirkungen von dieser oder ähnlichen technisch unsauberen wissenschaftlichen Arbeiten sein können. Nichtsdestotrotz kann dem hier geschilderten und von Impfskeptikern häufiger angebrachten Argument entschieden entgegen getreten und überzeugend vermittelt werden, dass dies nach aktuellem Wissensstand keine mögliche Nebenwirkung von Impfungen ist und somit kein Impfhindernis darstellen sollte.

3.2.1.4 Aseptische Meningitis

Als Aseptische Meningitis (AS) wird ein Syndrom bezeichnet, das sich durch plötzliches Auftreten von meningealen Symptomen (wie z.B. Nackensteifigkeit) und Fieber auszeichnet. Dabei findet sich im Liquor eine Pleozytose ohne Wachstumsnachweis in bakteriellen Kulturen (90,91).

Bei der Ursache spielen virale Infektionen besonders im Kindesalter eine vorrangige Rolle. Eine AS bei Kindern wird in ca. 50% der Fälle durch Enteroviren verursacht (92,93). Bei nicht- oder unvollständig geimpften Kindern sollte eine Mumpsinfektion in Betracht gezogen werden. Doch auch die MMR-Impfung führte teilweise zu erhöhten Fallzahlen aseptischer Meningitiden. Vor allem Impfstoffe, die den Urabe-Stamm bzw. den Leningrad-Zagreb-Stamm enthalten, bürden ein Risiko (94–96).

Der Jeryl-Lynn-Stamm, welcher hauptsächlich in den USA Anwendung findet konnte mit dieser Nebenwirkung nicht in Verbindung gebracht werden (97). In Ö und D wird seit der Entwicklung von dem Impfstoff Priorix® ausschließlich der Mumpsstamm RIT 4385 verwendet, welcher vom Jeryl-Lynn abstammt.

Um das vakzinassoziierte AS-Risiko für den neuen Impfstoff zu evaluieren, wurde nach der Lizenzierung in Großbritannien ein aktives Überwachungssystem installiert. Zwischen 1998 und 2001 sind dabei 99.177 Impfdosen an 12-24 Monate alte Kinder verabreicht worden. In dieser Kohorte wurde für das

Risikofenster von 15-35 Tagen nach Impfung kein einziger Fall von aseptischer Meningitis beobachtet, obwohl verschiedene Diagnosen aus der ICD-10, wie Meningitis nach anderen Infektionen oder Meningitis unbestimmter Ursache miteinbezogen worden waren. Ein einziger Fall trat nach 47 Tagen auf. Diese Studie konnte belegen, dass der Mumpsstamm RIT 4385 bezüglich AS kein Sicherheitsrisiko aufweist.

3.2.1.5 Enzephalitis

Eine gefürchtete Komplikation der Maserninfektion ist die Entzündung des Hirnparenchyms. Bevor betrachtet werden kann, ob das Risiko nach einer MMR-Impfung erhöht ist, an einer Enzephalitis zu erkranken, müssen jedoch zunächst die verschiedenen Formen dieser Erkrankung unterschieden werden.

Die akuten Varianten teilen sich in die primäre Masern-Enzephalitis (PME) und die akute postinfektiöse Masern-Enzephalitis (APME) auf. Während die PME zeitgleich mit der aktiven Maserninfektion und dem Exanthem auftritt, die Viren direkt die Hirnzellen befallen und sich in ihnen vermehren, können bei der APME paraklinisch keine Masernviren mehr nachgewiesen werden. Letztere ist immunvermittelt und gekennzeichnet durch demyelinisierte Läsionen der weißen Substanz am zentralen Nervensystem.

Mit einer größeren Latenz können zwei weitere Formen der Enzephalitis als Spätkomplikationen auftreten. Die Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis (MIBE – measles inclusion body encephalitis) wurde bisher ausschließlich bei immungeschwächten PatientInnen beschrieben, sodass ihre Häufigkeit naturgemäß stark von der Anzahl Masernerkrankter mit einer vorbestehenden Immunschwäche abhängt. Zu der Inzidenz der MIBE finden sich keine validen Daten. Namensgebend waren histologische Befunde bei Erkrankten, die intranukleäre und intrazytoplasmatische Partikel von Paramyxoviren unter dem Elektronenmikroskop zeigten.

Mit einigen Jahren Verzögerung kann es zur subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) kommen. Sie ist eine zwar sehr seltene Komplikation, doch führt sie in nahezu allen Fällen nach wenigen Monaten zu komatösen

Zuständen und letztlich zu Tod. Das Risiko ist umso höher, je jünger infizierte PatientInnen sind (98,99).

Tabelle 3 Formen der Enzephalitis nach natürlicher Wildinfektion (98–100)

Art	Zeitpunkt	Inzidenz	Prognose
PME	Während Exanthem	1-3/1000 Maserninfektionen	Mortalität: 10-15% Folgeschäden: 25%
APME	Wochen-Monate nach Infektion	1/1000 Maserninfektionen	Besser als PME; motorische, sensorische, mentale Defizite;
MIBE	Wenige Monate nach Infektion	Fraglich; ausschließlich bei Immundefizienz	Mortalität: 75% fokale neurolog. Ausfälle
SSPE	4-15 Jahre nach Infektion	4-11/100.000 Maserninfektionen	Nahezu immer tödlich

In einer Studie von Weibel et al. aus dem Jahre 1998 wurden 48 Fälle von akuter Enzephalopathie mit unbestimmter Ursache in dem Zeitraum 1970-1993 identifiziert (ohne dass eine Aussage über die Anzahl der verabreichten Impfstoffe aus diesem Zeitraum gemacht wurde), die in einem Fenster von 2-15 Tagen nach einer M, MR oder MMR aufgetreten waren. Dabei wurde eine statistisch signifikante Häufung von Fällen an den Tagen 8 und 9 festgestellt (ohne Angaben der p-level) und daraus geschlossen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Masernvakzin und Enzephalitis bestünde.

In einer amerikanischen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden ca. 2.2 Millionen 0-6jährige Kinder eingeschlossen. Die Daten wurden aus 4 Gesundheitsorganisationen in den USA rekrutiert und der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1981-1995. Von 452 Enzephalopathie-Fällen erhielten 8 Kinder zuvor eine MMR-Impfung in einem Zeitfenster von 60 Tagen. Kein Fall trat in einem Zeitfenster von 14 Tagen auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nur während eines 90-Tagefensters ein numerisch erhöhtes Risiko festgestellt werden, eine Enzephalitis nach MMR-Impfung zu erleiden – jedoch ohne statistische Signifikanz (OR= 1,23; 95% KI 0,26-4,11; p= 0,953). Da in dem als biologisch

plausibel angesehenen Zeitraum von 14 Tagen nach Impfung nicht ein einziger Fall von Enzephalopathie aufgetreten ist, ist ein kausaler Zusammenhang äußerst unwahrscheinlich (101).

Das Wissen über aufgetretener MIBE nach Impfung von Kindern, deren Immundefekt zum Zeitpunkt der Masernimpfung nicht bekannt war, basiert bisher nur auf einzelnen Fallberichten (102–104). Die MMR-Impfung ist zwar für immunsupprimierte Personen prinzipiell kontraindiziert, jedoch gilt das nicht pauschal. Beispielsweise ist es möglich, LeukämiepatientInnen in Remission oder HIV-PatientInnen mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu impfen. Auch EmpfängerInnen von Knochenmarkspenden können 2 Jahre nach Spende problemlos eine MMR-Impfung erhalten (99).

Bei SSPE-PatientInnen wurde bisher niemals das Masern-Impfvirus nachgewiesen. Auch epidemiologisch besteht kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen Masern-Impfvirus und SSPE. Campbell et al. sammelten und begutachteten entsprechende Literatur und kamen zu dem Ergebnis, dass MMR-Impfungen eine SSPE weder verursachen, noch auslösen oder deren Verlauf negativ beeinflussen.

Viel mehr geht man davon aus, dass die Impfung eine wirksame Methode ist, SSPEs zu verhindern bzw. komplett zu eliminieren (100).

Reinert et al. entwickelten ein Modell, mit Hilfe dessen die positiven Auswirkungen der MMR-Impfung auf die Bevölkerung abgeschätzt wurde. So konnten, seit dem vor 35 Jahren die Impfungen gegen Masern, vor 30 Jahren gegen Röteln und vor 20 Jahren gegen Mumps eingeführt worden sind (Stand 2004), allein in Frankreich 2 Mio. Meningitiden, 60.000 Enzephalitiden, 3000 Rötelninfektionen während der Schwangerschaft und insgesamt 12.000 Todesfälle verhindert werden (105).

3.2.2 Rotavirus

Infektionen mit dem Rotavirus (RV) stellen in Deutschland bei <5jährigen die häufigste meldepflichtige Infektionskrankheit dar, wobei etwa die Hälfte der betroffenen Kinder im Krankenhaus behandelt werden muss (106). Folgen einer RV-Infektion sind nichtblutige Diarrhoe und Erbrechen mit konsekutiven Dehydrationszuständen, die besonders unbehandelt zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. RV-bedingte Todesfälle sind jedoch in industrialisierten Staaten eine Ausnahme.

Die in D bzw. Ö heute verwendeten Impfstoffe sind einmal der monovalente humane Rotarix®, bei dem die Impfserie aus 2 Einzeldosen besteht und der pentavalente human-bovine RotaTeq®, der 3x verabreicht werden muss. Beide Impfstoffe sind oral zu applizierende Lebendimpfstoffe und können ab einem chronologischen Alter von 6 Wochen, auch bei Frühgeborenen ab einem Gestationsalter von 27 Wochen (Rotarix®) bzw. 25 Wochen (RotaTeq®) appliziert werden. Zwischen den Einzeldosen sollte jeweils ein Zeitintervall von 4 Wochen eingehalten werden. Um eine möglichst hohe Immunogenität des Impfstoffes zu erreichen, wird empfohlen, direkten Kontakt von Muttermilch und Lebendimpfstoff zu vermeiden, da es Hinweise gibt, dass sich sowohl einzelne Bestandteile der Muttermilch selbst, als auch eine hohe Konzentration an RV-Antigenen inhibitorisch auf den Impfstoff auswirken können. Daher wird empfohlen eine Stunde vor und nach der Impfung nicht zu stillen (107).

3.2.2.1 Invagination

Eine Invagination, auch Intussuszeption genannt, ist eine Einstülpung des Darmes entlang der Längsachse und damit eine seltene, jedoch potentiell bedrohliche Erkrankung, da sie zu einem Ileus führen kann.

In Deutschland wurde für Kinder im ersten Lebensjahr eine Hintergrundinzidenz von 61,7/100.000 bestimmt, wobei diese während der ersten 3 Lebensmonate noch deutlich niedriger ist als bei 6-8 Monate alten Kindern (108).

1998 wurde in den USA der Rotashield®-Impfstoff zugelassen, dem jedoch in der post-marketing-Phase ein 37fach erhöhtes Risiko für Darminvaginationen mit einem attributalen Risiko mit 1:5.000-1:10.000 nachgewiesen werden konnte, infolgedessen dieser wieder vom Markt genommen wurde (109).

Daraufhin wurde die 2. Generation an RV-Impfstoffen ebenfalls sehr genau auf ein erhöhtes Invaginationsrisiko untersucht.

Eine Metaanalyse randomisierter Placebo-kontrollierter Studien von Soares-Weiser et al. aus dem Jahre 2012 konnte kein erhöhtes Invaginationsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe feststellen (OR 0,93; 95% KI 0,53-1,61 aus 11 Studien bzw. OR 0,8; 95% KI 0,37-1,71 aus 6 weiteren Studien) (110). Obwohl mehr als 170.000 Kinder in diese Studien mit eingeschlossen werden konnten, waren die Fallzahlen zu gering, um eine Aussagekraft über mögliche Nebenwirkungen mit derart niedrigen Wahrscheinlichkeiten zu haben. Die Risikoeinschätzung der STIKO von 2013 basiert auf einer Auswertung von insgesamt 9 Beobachtungsstudien, wonach sich auf ein attributales Risiko von 1-2 zusätzlichen Invaginationen/100.000 Impfdosen für das Risikofenster von 1-7 Tagen nach Verabreichung der 1. Impfdosis erheben ließ (107).

2017 veröffentlichten Koch et al. eine Metaanalyse von insgesamt 10 selbstkontrollierten Fallserien (SCCS), bei denen sie ein relativ geringes Bias-Risiko identifizierten. Das Risikofenster wurde ebenfalls auf 7 Tage nach jeder Impfdosis festgelegt. Sie konnten auch ein erhöhtes relatives Risiko für eine Invagination nach der 1. Impfdosis feststellen (RR 5,71; 95% KI 4,5-7,25). Doch auch für die zweite Impfung fand sich ein leicht erhöhtes Risiko (RR 1,69; 95% KI 1,33-2,14). Dabei unterschieden sich die zwei verschiedenen Impfstoff nicht wesentlich voneinander. Da sich kein erhöhtes Risiko für die 3. Dosis des pentavalenten Vakzins nachweisen ließ (RR 1,14; 95% KI 0,75-1,74), sind beide Impfstoffe hinsichtlich des Invaginationsrisikos identisch zu bewerten.

Konkordant zu der Einschätzung der STIKO kamen die AutorInnen zu der Ansicht, dass es von großer Bedeutung ist, das empfohlene Höchstalter für die erste Dosis von 12 Wochen nicht zu überschreiten. Im attributalen Risiko stellte sich hier ein Unterschied von 1,7 (95% KI 1,1-2,7) zusätzlicher Invaginationen pro 100.000

verabreichter Impfdosen bei <3monatigen zu 5,6 (95% KI 4,3-7,2)/100.000 bei >3monatigen Säuglingen dar. Wird die Impfserie rechtzeitig eingeleitet, ist das absolute Risiko für eine Invagination während der ersten drei Lebensmonate 1/4785. Wird sich jedoch gegen eine RV-Immunisierung entschieden, so ist für Nichtgeimpfte nach dem dritten Lebensmonat das Risiko bereits bei 1/1629 und kann durch eine zu spät verabreichte Impfung sogar auf 1/1493 steigen (111)

Mit diesem Wissen können Eltern vor einer RV-Impfung hinreichend aufgeklärt werden. Wenn diese um das leicht erhöhte Risiko wissen, können sie auf Symptome, wie kolikartige Schmerzen, Erbrechen oder Stuhlveränderungen während des Risikofensters achten und sofort klinische Abklärung in Anspruch nehmen. Früh diagnostiziert haben Invaginationen eine ausgesprochen gute Prognose (111). Nicht zu vernachlässigen bleibt in dieser Betrachtung selbstverständlich der große Nutzen seit Einführung der RV-Impfung:

Tabelle 4 Nutzen der RV-Impfung (Nachbeobachtungszeitraums 2 Jahre) (107)

Patientenrelevanter Endpunkt	Impfstoffgruppe	Plazebogruppe	Vakzine-Effektivität [95% KI]	NNV
RV-bedingte Hospitalisierung	48/44.184	575/42.377	92% [82-96]	80
Schwere RVGE	61/16.626	412/15.044	91% [82-95]	42
RVGE jeglicher Schwere	211/4.170	576/2.725	74% [61-83]	6
Schwere AGE	739/15.040	1.010/13.639	41% [30-50]	40

RVGE - RV-Gastroenteritis, AGE – alle akute meldepflichtige Gastroenteritiden, NNV – number needed to vaccinate

3.2.3 6fach-Impfung

Hexavalente Impfstoffe enthalten Antigene zum Schutz gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B und Haemophilus influenzae b. In den österreichischen und deutschen Impfplänen sind sie mittlerweile Standard bei der Grundimmunisierung (13,14). Tabelle 5 vergleicht (Todes-)Fallzahlen vor und nach

Einführung der jeweiligen Impfung. Bei den gemeldeten Fallzahlen muss zwar sicherlich der Effekt des Underreportings mit berücksichtigt werden und außerdem haben sich in diesem Zeitraum auch therapeutische Methoden weiterentwickelt, um die Letalität von Infektionserkrankungen zu senken; nichtsdestotrotz sind die Präventionserfolge durch den 6fach-Impfstoff beeindruckend.

Tabelle 5 VPD Historischer Vergleich von Mortalität und Morbidität in den USA (112)

	geschätzter jährlicher Durchschnitt vor Einführung der Impfung (USA)		jährlich gemeldete Fälle basierend auf Daten von 2004/2005/2006 (USA)	
VPD	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Diphtherie	21.053	1.822	0	0
Tetanus	580	472	41	4
Pertussis	200.752	4.034	15.632	27
Polio	19.794 ^a /16.316 ^b	1.393 ^a /1.897 ^b	0 ^a /0 ^b	0 ^a /0 ^b
HepB	66.232	237	4.713	47
Hib	20.000	1.000	208	<5

a – akut, b - paralytisch

Die Motivation für das Kombinieren von Impfstoffen, die zu ähnlichen Zeitpunkten indiziert sind, bestand darin, die Anzahl von erforderlichen Injektionen und damit die Traumatisierung der Kinder und mögliche lokale Nebenwirkungen zu reduzieren. Impfpläne sollten so vereinfacht und die Akzeptanz in der Bevölkerung erhöht werden, um ausreichende Impfquoten zu erzielen. Nicht zuletzt konnten so auch Kosten im Gesundheitssystem durch Einsparung zusätzlicher Arztkonsultationen und durch einen geringeren Produktions-, Lagerungs- und Transportaufwand herabgesetzt werden (113).

Impfskeptiker äußern jedoch Zweifel, ob die gleichzeitige Gabe von 6 verschiedenen Impfstoffen nicht das Immunsystem überfordern und somit zu keinem ausreichenden Infektionsschutz, dafür zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte. Es konnte jedoch in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass die Kombinationsimpfstoffe in puncto Immunogenität und Sicherheit einzeln verabreichten Impfungen gegenüber keinerlei Nachteile aufweisen (114–119). Auch frühgeborenen Säuglingen kann die 6fach-Impfung ohne Zeitverzögerung verabreicht werden. Es besteht keine Tendenz zu vermehrten AEFI. Es wurde gezeigt, dass sie bei zugrunde legen des chronologischen Alters bei Impfbeginn einen suffizienten Antikörperspiegel gegen Diphtherie, Tetanus und Polio entwickeln. Es besteht jedoch keine übereinstimmende wissenschaftliche Überzeugung, dass auch die AK-Titer für Pertussis, HepB und Hib in ausreichendem Maße ansteigen. Dieser Umstand macht die letzte Dosis der Grundimmunisierung nach dem ersten Lebensjahr besonders wichtig (120).

Aber auch Vorläufer der heutzutage verwendeten Impfstoffbestandteile haben in der Vergangenheit zu Verunsicherungen geführt. So kam es beispielsweise in Amerika nach der Einführung des oralen Polio-Impfstoffes zu Fällen von vakzin-assoziiertes Polio, da lebensfähige Viren ausgeschieden und so Nichtgeimpfte infiziert werden konnten (1Fall/2,6Mio. Impfdosen). Seit 1998 wird daher nur noch der Totimpfstoff (nach Jonas Selk) intramuskulär verabreicht, bei dem eine Ansteckung nicht möglich ist. Es ist wohl aber auch dem Erfolg des oralen Polioimpfstoffes bei der Eradikation zu verdanken, dass die im Vergleich geringere

Immunogenität des Totimpfstoffes in den USA und Europa heutzutage keine Rolle mehr spielt (121).

In den vergangenen Jahren wurden vermehrt Fälle von Poliomyelitis in Syrien beobachtet. Durch die Aufnahme der vor dem Bürgerkrieg Geflüchteten besteht die theoretische Möglichkeit, dass das Wildvirus auch in Regionen wieder zirkulieren könnte, in denen seit Jahren keine Poliofälle registriert worden sind. Menschen, die mit dem IPV geimpft wurden, sind zwar wirksam vor Erkrankung geschützt, können jedoch das Wildvirus trotzdem aufnehmen, ausscheiden und weitergeben. Sollte es erneut zu einer Wildviruszirkulation in Deutschland kommen, schlägt das RKI vor, nach gründlicher Nutzen/Risiko-Abwägung auch den erneuten Einsatz des Lebendimpfstoffes in Betracht zu ziehen, um diesen Kreislauf durchbrechen zu können, da es bei diesem Impfstoff zusätzlich zu einer effektiven intestinalen Immunität kommt. Allerdings betrachtet auch das RKI das Eintreten eines solchen Szenarios als sehr unwahrscheinlich an (122,123).

3.2.3.1 Hypoton-hyporesponsive Episode

Eine Hypoton-hyporesponsive Episode (HHE) ist eine seltene Nebenwirkung, die durch eine plötzliche Reduktion des Muskeltonus, eine verminderte Reaktion auf verbale oder sensorische Stimuli und eine Veränderung der Hautfarbe (Blässe oder Zyanose) charakterisiert ist und innerhalb von max. 48h nach einer Impfung auftritt. Beobachtet wurden diese AEFI bereits nach Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Hib und HepB. Die meisten Episoden folgten jedoch pertussishaltigen Injektionen, wobei dabei den Impfstoffen mit ganzen Erregern ein höheres Risiko zugesprochen wurde als solchen mit azellulären Bestandteilen (124). Eine Metaanalyse von Heininger et al. ergab 1998 eine Häufigkeit von HHE nach DTWP von 1/2845 im Vergleich zu 1/36.017 nach DTaP-Impfung (125). Die Zahlen aus den 90er Jahren schwanken allerdings stark, was vermutlich auch daran liegt, dass die Falldefinitionen damals noch sehr uneinheitlich waren bis feste Kriterien zur Datenerhebung festgelegt worden sind (124). Es finden sich bisher keine Hinweise, dass die Häufigkeit unter der Verwendung von aktuellen hexavalenten Impfstoffen höher ist als mit dem DTaP-Impfstoff (126). Die Ursache und Pathogenese der Nebenwirkung sind weitgehend unbekannt. Zwar ähneln die

Symptome einer vaso-vagalen Synkope, doch treten diese typischer Weise erst in der Adoleszenz und ohne größere Zeitverzögerung nach der Applikation auf (127). Im Mittel dauern die Symptome einer HHE 6-30min an, bevor sich der Zustand wieder völlig normalisiert. Langzeitfolgen wurden in diesem Zusammenhang nicht beobachtet (124).

3.2.3.2 Plötzlicher Kindstod

Das sudden infant death syndrome (SIDS) bezeichnet das plötzliche Eintreten des Todes bei Kindern innerhalb des 1. LJ, wobei selbst nach Autopsie keine klärende Ursache festgestellt werden kann (128). Das SIDS tritt meist nachts auf und hat einen Inzidenzpeak in einem Alter zwischen 2-4 Monaten. Da laut Impfplan in diesem Zeitraum auch die ersten Impfungen durchgeführt werden, wurde der Verdacht geäußert, diese könnten in Zusammenhang mit dem unerwarteten plötzlichen Kindstod stehen.

Diverse Studien haben diesen Sachverhalt bereits untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass Impfungen das Risiko für einen SIDS nicht erhöhen. Die Beweislage zeigte insgesamt eher in Richtung einer vorbeugenden Wirkung (129–132).

In Deutschland wurde zwischen 1998 und 2001 eine Fallkontrollstudie durchgeführt, in der das SIDS-Risiko während der 14 Tage nach der Immunisierung bestimmt wurde. Insgesamt wurden 307 SIDS-Fälle eingeschlossen, deren Impfdaten vorlagen. Ihnen wurden 971 in Alter, Geschlecht, Region und Schlafpräferenzen angeglichenen Kontrollfälle zugeordnet. Die Ergebnisse wurden zusätzlich von möglichen Störfaktoren bereinigt. Es stellte sich heraus, dass die SIDS-Fälle in den 2 Wochen vor dem Tod seltener geimpft waren als die Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit an einem SIDS zu versterben war für geimpfte Kinder geringer (OR 0,72; 95% KI 0,27-0,84), allerdings nicht statistisch signifikant. Die Fälle von SIDS, die den neu eingeführten hexavalenten Impfstoff erhalten hatten, wurden gesondert untersucht. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild mit statistisch nicht signifikant geringeren odd's ratios zu Gunsten der Kinder, die den hexavalenten Impfstoff erhalten hatten im Vergleich zur Kontrolle (OR 0,77; 95% KI 0,26-2,24). Zusammenfassend lässt sich festhalten,

dass sich durch die Studienlage zwar nicht beweisen lässt, dass Impfungen das SIDS verhindern können, obwohl die Daten in diese Richtung deuten. Es konnte aber ausgeschlossen werden, dass sich hinter dem zeitlichen Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten des SIDS und ersten Impfungen im Impfkalender eine Kausalität verbirgt. Auch Kombinationsimpfstoffe erhöhen dieses Risiko nicht.

3.2.4 Influenza

In Ö wird die Grippeimpfung generell ab einem Alter von 6 Monaten empfohlen, wenn auch die Influenzaimpfung nicht im kostenlosen Impfprogramm enthalten ist (13). Dieser Hinweis basiert auf epidemiologischen Modellrechnungen aus dem Jahre 2006, die einen besonders starken Rückgang der Mortalitätsraten in der gesamten Bevölkerung durch das Impfen von Kindern nahelegen (133). Das BMGF betont die Vorteile des tetravalenten nasalen Lebendimpfstoffes (LAIV) wegen des Beinhaltens von 2 Influenza B-Subtypen und der Potenz zur Compliance-Erhöhung durch die nichtinvasive Darreichungsform (13). In D hingegen besteht eine allgemeine Impfempfehlung lediglich für Menschen ab 60 Jahren. Darüber hinaus kann eine Indikation für Schwangere bzw. für PatientInnen mit bestehenden chronischen Grunderkrankungen oder einem berufsbedingten Risiko gestellt werden (14). Dies wird dadurch begründet, dass Influenza-Erkrankungen in den jüngeren Bevölkerungsgruppen meist ohne schwerwiegende Komplikationen verläuft (134). Außerdem wurde dort die zuvor ausgesprochene Bevorzugung des LAIV bei 2-6jährigen Kindern ausdrücklich zurückgenommen. Demnach weise der nasal applizierbare Impfstoff gegenüber dem inaktivierten Influenza Vakzin (IIV) Nachteile in der Immunogenität auf, seitdem von 2009 an der Influenza-Virus-A/H1N1pdm2009 pandemisch zirkuliert. Mit dem Hintergrund der Vorteile einer nasalen Verabreichung bei z.B. einer Spritzenphobie kommt das RKI zu dem Schluss, dass LAIV und IIV gleichermaßen angewendet werden können (135).

3.2.4.1 Thimerosal

Thimerosal (auch Thiomersal) ist ein Konservierungsmittel, das früher häufig in Impfstoffen zum Einsatz kam, heutzutage aber lediglich bei Influenzaimpfstoffen in Mehrdosenbehältnissen Verwendung findet. Die übrigen in D verwendeten Impfstoffe sind heutzutage frei von Thimerosal. Es enthält eine organische Quecksilberverbindung die in Verdacht geriet, neurologische Entwicklungsstörung und Autismus zu verursachen. Dieser Irrglaube entstand wohl aus der Annahme, dass die Toxizität dieses Ethylquecksilber vergleichbar mit der des Methylquecksilbers oder gar elementaren Quecksilbers sei. Dies ist allerdings falsch. Ethylquecksilber wird wesentlich schneller vom Körper verstoffwechselt und die Metaboliten werden rascher ausgeschieden (136,137). Nichtsdestotrotz wurde dieser Zusammenhang wissenschaftlich ausgiebig untersucht. Es konnten dabei keine negativen Auswirkungen von Thimerosal auf die neurologische oder psychische Entwicklung von Kindern nachgewiesen werden (136,138–142). Für thimerosalhaltige Impfstoffe wurde ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bestimmt, die allerdings selten auftreten. Die für Kinder lt. STIKO empfohlenen Impfungen zur Grundimmunisierung enthalten kein Thimerosal mehr, bzw. nur in zu vernachlässigen Restmengen (142).

3.2.4.2 Narkolepsie

Narkolepsie ist ein chronisches Hypersomniesyndrom, das charakterisiert ist durch einen imperativen Schlafdrang am Tage und Durschlafstörungen bei Nacht, die die Tagesmüdigkeit noch verstärken können. Man unterscheidet den Narkolepsie Typ I, der mit Kataplexie vergesellschaftet ist und vermutlich auf einer autoimmun-medierten Zerstörung von hypocretin-produzierenden Neuronen beruht, von dem Narkolepsie Typ II ohne Kataplexie und Hypocretinmangel. Die Prävalenz beträgt ca. 20-50/100.000 Personen (143). Bei der Entstehung der Erkrankung scheinen sowohl genetische Faktoren, als auch Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen. So findet man vor allem bei der Narkolepsie Typ I das Allel HLA-DQB1*0602 (144).

2009 wurden in Mexiko und den USA vermehrt Influenzafälle beobachtet, die durch ein neuauftretendes Virus verursacht worden waren, dem

A/California/7/2009 (H1N1), heute als A(H1N1)pdm09 bezeichnet. Aufgrund der ersten erhobenen Zahlen zu Pathogenität und Letalität rief die WHO Ende April 2009 die zweithöchste Pandemie-Warnstufe aus (145,146).

Nach Einführung der Impfung wurden im Winter 2009/10 erste Warnhinweise gemeldet, nach denen es zu vermehrten Fällen von Narkolepsie gekommen war. Diese Meldungen stammten zuerst aus Finnland und Schweden, gefolgt von Frankreich, Großbritannien, Irland und Norwegen, ausnahmslos Länder in denen vorrangig der Impfstoff Pandemrix® verabreicht worden war. Dies ist ein inaktivierter monovalenter Pandemie-Impfstoff, der mit dem Öl-in-Wasser-Adjuvans AS03 versetzt ist. Dies war der in Europa mit Abstand am häufigsten eingesetzte Impfstoff mit ca. 30,5 Mio. verabreichten Dosen (143,147).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich ein relativ konsistentes Bild wie in Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6 Narkolepsierisiko nach Pandemrix®-Impfung (147–151)

AutorInnen	Studiendesign	Ergebnisse
Nohynek et al. (Finnland 2012)	Retrospektive Kohortenstudie (4-19jährige)	RR 12,7; 95% KI 6,1-30,8
Dauvilliers et al. (Frankreich 2013)	Multicenter Fall-Kontroll-Studie (<18jährige;>18jährige)	<18: OR 6,5 (95% KI 2,1-19,9) >18: OR 4,7 (95% KI 1,6-13,9)
Miller et al. (England 2013)	Retrospektive Analyse (4-18jährige)	OR 14,4; 95% KI 4,3-48,5
O'Flanagan et al. (Irland 2013)	Retrospektive Kohortenstudie (5-19jährige; >19jährige)	5-19: OR 13,9 (95% KI 5,2-37,2) >19: RR 20,4 (95% KI 1,8-225,0)
Trogstad et al. (Norwegen 2017)	Retrospektive Kohortenstudie (<30jährige)	HR 17,2 (95% KI 6,28-47,14)

Indes gab es in China eine Untersuchung von Han et al., die auch unabhängig von einer Impfung ein erhöhtes Narkolepsie-Risiko während der A(H1N1)-Pandemie nachweisen konnte, welches nach Abklingen der Erkrankungswelle wieder auf das Baseline-Niveau sank (152,153). In Deutschland stiegen lt. Oberle et al. die Inzidenzraten der Narkolepsie bereits ab April 2009 bis auf das 3fache an (154). Auch wenn die Studie auf nicht validierten Diagnosen beruhte und keine Impfanamnese vorlag, so ist dies zumindest ein Hinweis darauf, dass die Influenzainfektion per se auch eine Rolle bei den aufgetretenen Narkolepsiefällen zu spielen scheint, wenn man beachtet dass die Impfquote in D bei 4-8% lag.

Sarkanen et al. führten 2017 eine umfassende Literaturanalyse durch, um den Zusammenhang genauer zu untersuchen. 11 Studien wurden dabei einer Metaanalyse unterzogen.

Insgesamt wurden 471 Narkolepsiefälle unter 16,4Mio. Personenjahren von Kindern/Adoleszenten und 192 Narkolepsiefälle unter 21,1Mio. Erwachsenen identifiziert. Je nachdem welcher Endpunkt festgesetzt wurde (das Auftreten erster Symptome, Arztkonsultation oder Diagnosestellung), konnte für Kinder ein 5- bis 14faches relatives Risiko bestimmt werden. Bei den Erwachsenen war das relative Risiko 3- bis 7fach erhöht. Zusätzlich wurde festgehalten, dass dieses erhöhte Risiko nur bei Pandemrix® besteht und nicht etwa mit dem Adjuvans AS03 assoziiert ist, da es auch andere Vakzine mit diesem Zusatzstoff zum Einsatz kamen, bei denen keine vermehrten Narkolepsiefälle beobachtet wurden (143). Das errechnete attributale Risiko für Kinder ergab 1 zusätzliche Erkrankung pro 18.400 (95% KI 1/16.700-1/20.400) verabreichter Impfdosen.

3.2.5 Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute immun-medierte paralytische Neuropathie, die mit progredienter symmetrischer Schwäche der Extremitäten und einem Reflexverlust einhergeht. Oft sind zusätzlich sensorische Hirnnerven

beteiligt. Dem GBS geht normalerweise eine Infektionserkrankung oder ein anderer Immunstimulus voraus, von dem vermutet wird, eine aberrante Autoimmunreaktion auszulösen, die sich gegen periphere Nerven und deren Nervenwurzeln richtet und eine Demyelinisierung oder axonale Degeneration verursacht. Die Symptomatik beginnt typischer Weise 1-2 Wochen nach dem Stimulus und erreicht ihr Maximum nach etwa 2-4 Wochen. Der Genesungsprozess dauert Monate bis Jahre. Etwa ein Viertel der Erkrankten muss im Verlauf künstlich beatmet werden. Die Sterberate liegt in Europa bei 3-7%. Das GBS wurde bisher mit mehreren Infektionskrankheiten assoziiert. Die dominanteste Rolle spielt dabei die *Campylobacter jejuni*-Infektion, die bei 20-50% der PatientInnen ausgemacht werden kann. Andere Erreger, die mit dem GBS in Verbindung stehen sind Cytomegalie-, Epstein-Barr- und Influenza A-Viren, sowie *Mycoplasma pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*. Pro Jahr treten in Europa und Nordamerika ca. 1-2 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen auf (155,156).

Im Laufe der Zeit wurde das GBS als Nebenwirkung verschiedenster Impfungen verdächtigt.

Als bereits 1976-77 in den USA eine sogenannte Schweinegrippe (A/New Jersey/H1N1) grassierte, traten bezüglich des Impfstoffes erste Sicherheitsbedenken auf, nachdem vermehrt GBS-Fälle berichtet worden waren. Und tatsächlich konnte retrospektiv ein erhöhtes Risiko festgestellt werden, das in weniger als 6 zusätzlichen Erkrankungen pro 1Mio geimpfter Menschen resultierte. Verglichen damit verursacht die Influenza in den USA jährlich durchschnittlich ca. 9 Todesfälle und 46 Hospitalisierungen pro 100.000 Menschen (157–159).

In der Folge blieb das GBS Inhalt zahlreicher Studien zur Vakzinsicherheit von saisonalen Grippeimpfstoffen.

Hughes et al. führten eine selbstkontrollierte Fallserie durch, bei der sie innerhalb einer Datenbank von 253 registrierten Allgemeinarztpraxen in Großbritannien von 1992-2000 228 GBS-Fälle identifizierten und für ein 42tägiges Risikofenster ein relatives Risiko von 1,03 (95% KI 0,48-2,18; $p=0,94$) bestimmten. Wegen der weiten Koinzidenz-Intervalle schlussfolgerten sie, dass Influenzavakzine höchstens mit einem minimalen GBS-Risiko assoziiert seien (160). Stowe et al.

nutzten wenige Jahre später eine ähnliche Methode, basierend auf derselben Datenbank, und inkludierten 775 GBS-Episoden. Zusätzlich suchten sie jedoch nach grippalen Infekten in den Krankenakten, die in einem zeitlichen Zusammenhang standen. So verglichen sie die Inzidenzraten für verschiedene Risikofenster. Innerhalb von 90 Tagen wurde für GBS nach Impfung eine relative Inzidenz von 0,76 (95% KI 0,41-1,4) bestimmt. Nach einem grippeähnlichen Infekt lag sie bei 7,35 (95% KI 4,36-12,38). Sie schlussfolgerten, dass die vorangegangenen Studien, welche eine Risikozunahme nach Impfungen erhoben hatten, durch diese grippalen Infekte fehlerhaft beeinflusst worden sein könnten.

Doch zumindest für den 2009 verwendeten Pandemieimpfstoff konnte in einer folgenden kanadischen Kohortenstudie bestätigt werden, dass er das GBS-Risiko unabhängig von vorausgegangenen respiratorischen Infektionen oder grippeähnlichen Symptomen erhöht hat (161). 2013 wurden in einer internationalen Arbeitsgruppe Daten aus 10 Staaten metaanalytisch verarbeitet. Auch hier konnte unbeeinflusst von Risikofaktoren, wie zuvor stattgehabten Infektionen, eine relative Inzidenz von 2.09 (95% KI 1,28-3,42) für GBS-Fälle nach monovalenten A(H1N1)pdm2009-Impfungen erhoben werden. Herausgehoben wurden dabei von den Autoren der Umstand, dass die Häufigkeiten von GBS nach der Verabreichung von Impfstoffen ohne Adjuvantien höher waren, als die nach der Gabe von adjuventierten Präparaten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die 2009 zum Einsatz gekommenen Pandemie-Impfstoffe das Risiko für ein GBS verdoppelt haben. Doch spielt dieser Sachverhalt in Anbetracht der sehr niedrigen Hintergrundinzidenzen im Vergleich zu den positiven Auswirkungen der Impfungen eine untergeordnete Rolle. Zusätzlich gibt es keinen Anhalt dafür, dass von den Adjuvantien der Grippeimpfstoffe ein Sicherheitsrisiko in diese Richtung ausgeht. Was die seit dem zum Einsatz kommenden Impfstoffe zur Prophylaxe saisonaler Grippeerkrankungen angeht, so ist die Studienlage bisher nicht aussagekräftig genug, um leicht erhöhte Inzidenzen von GBS nach Influenzaimpfungen auszuschließen. Jedoch bestehen keinerlei Signale, die ein Bedenken hinsichtlich

des Nutzen/Risiko-Verhältnissen oder gar der Änderung der aktuellen Impfempfehlungen nahelegen würden.

Auch tetanus-toxoid-haltige Impfstoffe gerieten durch einzelne Fallberichte, wie von Bakshi et al. (162), in den Verdacht, die Neuropathie auszulösen. Dies konnte durch eine später erweiterte Kohortenstudie aus den USA jedoch nicht bestätigt werden: RR 1,21 (95% KI 0,82-1,79). Allerdings wurden hierbei nur Personen zwischen 10 und 64 Jahren beobachtet (163,164).

4 Diskussion

Diese Arbeit verdeutlicht, dass sich die heterogene Gruppe der sogenannten Impfgegner aus Menschen mit unterschiedlichsten gesellschaftlichen Hintergründen zusammensetzt. Ihre Motivation wird durch ein Spektrum von Faktoren beeinflusst, das von persönlichen Erlebnissen über medial verbreitete Meldungen bis hin zur Willenslenkung durch Religionsführer reicht.

Weltweit sind die Sicherheitsbedenken hinsichtlich Impfungen die häufigste Ursache für eine mangelnde Impfbereitschaft. In Europa und vor allem in Deutschland kommt hinzu, dass viele Menschen die Auswirkungen von Infektionserkrankungen unterschätzen und somit die Möglichkeit einer Ansteckung von sich, ihren Kindern oder Anderen, die nur durch eine intakte Herdenimmunität zu schützen sind, hinnehmen. Das Paradoxe daran ist, dass wir die Verbannung von diesen schweren Krankheitsverläufen aus unserem Umfeld und unserer Wahrnehmung dem Erfolg der Impfungen zu verdanken haben. Ein Indiz dafür ist, dass in Regionen mit mangelndem Zugang zu Impffressourcen die Bagatellisierung von VPD eine eher untergeordnete Rolle spielt.

Um den Anteil von Impfkritikern an der Gesamtbevölkerung quantitativ zu bestimmen, gibt es wenig belastbare Untersuchungen, doch deuten die Zahlen auf eine Größenordnung von mindestens 3-6% hin. Wenn man eine erforderliche Impfquote von wenigstens 95% erreichen will, um Masern, Röteln oder andere Infektionskrankheiten zu eliminieren, so muss man konstatieren, dass dieses Ziel allein schon durch eine mangelnde Impfbereitschaft gefährdet wird ohne dass dabei schlicht vergessene Impfdosen oder Menschen mit bestehenden Kontraindikationen für Impfungen Berücksichtigung finden. Dass die Anzahl der Menschen mit einer eher ablehnenden Haltung gegenüber Impfungen in Deutschland zuzunehmen scheint, sollte besondere Beachtung finden.

In dieser Arbeit wurden schwere Nebenwirkungen, die im öffentlichen und wissenschaftlichen Diskurs mit Impfungen in Verbindung gebracht worden sind, beleuchtet und die Ergebnisse zusammengetragen.

Auch das Risiko von Fiberkrämpfen nach MMR(V)-Impfungen wurde recherchiert, da sie, wenn auch eigentlich als benigne eingestuft, auf Eltern sehr wohl einen bedrohlichen Eindruck machen können. Der Lebendimpfstoff birgt ein leicht erhöhtes FK-Risiko, besonders in Kombination mit einem Varizellen-Vakzin. Jedoch werden durch Kombinationsimpfstoffe Lokalreaktionen vermindert und die Adhärenz der PatientInnen kann durch weniger Injektionen erhöht werden. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie lässt sich aus diesem Zusammenhang jedoch nicht ableiten.

Für die Immunthrombozytopenie gilt, dass zwar die Wahrscheinlichkeit nach MMR-Impfung im Vergleich zur nichtgeimpften Bevölkerung steigt, jedoch nicht das Risikoniveau einer Wildinfektion erreicht. Außerdem ist der durch Impfungen induzierte Verlauf der im Kindesalter ohnehin meist selbstlimitierenden Erkrankung in der Regel abgeschwächt. Die AK-Titer von PatientInnen mit chron. ITP sollten vor Auffrischungen ggf. kontrolliert werden.

Seit langer Zeit herrscht insgesamt eine deutliche Einigkeit unter Wissenschaftlern, dass die MMR-Impfung in keinerlei Zusammenhang mit Autismus-Spektrum-Störungen zu sehen ist. Das mittlerweile jahrzehntelange Überdauern dieser These von Impfskeptikern geht zu einem großen Teil auf die manipulierte Arbeit von Wakefield et al. aus dem Jahre 1998 zurück.

Betreffend Meningitiden und Enzephalitiden nach MMR-Impfungen weist die Studienlage derzeit auf keinerlei Sicherheitsbedenken bei den in Ö und D eingesetzten Impfstämmen hin. Viel mehr geht man davon aus, dass der besonders schweren, meist tödlich verlaufenden Form der SSPE als Komplikation einer Maserninfektion effektiv durch Impfungen vorgebeugt werden kann.

Eine Immunisierung gegen Rotaviren während der ersten 3 Lebensmonate kann das Risiko einer Darminvagination erhöhen. Wird hingegen auf die Impfung verzichtet, steigt das Risiko im Verlauf darüber hinaus deutlich. Unerlässlich ist es hierbei, die Impfserie rechtzeitig zu initiieren und abzuschließen, da eine zu spät verabreichte RV-Impfung im Vergleich die größte Gefahr einer Invagination birgt.

Hexavalente Impfstoffe sind in Sachen Immunogenität und Sicherheit den einzeln verabreichten Impfstoffen nicht unterlegen. Die Vorteile einer Kombination von

mehreren Antigenen wurden bereits erwähnt (S.43). Hypoton-hyporesponsive Episoden sind seltene Nebenwirkungen, die vorrangig den Pertussis-Bestandteilen einer Impfung zugesprochen werden. Sie sind von relativ kurzer Dauer und ziehen keine Langzeitfolgen nach sich. Die Impfungen korrelieren durch die Empfehlungen der Impfpläne zwar zeitlich teilweise mit dem Auftreten des plötzlichen Kindstods, doch besteht hier keinerlei kausaler Zusammenhang. In Studien dazu konnten lediglich bereits bekannte Risikofaktoren bestätigt werden. Eine 6-fach-Impfung beeinflusst das SIDS-Risiko, wenn überhaupt, eher positiv.

Die Influenza-Impfung ist hauptsächlich durch Ereignisse während und nach der Pandemie 2009 in Verruf geraten. Die durch einige damals verwendeten Impfstoffe ausgelösten GBS- und Narkolepsie-Erkrankungen lösten im Nachhinein große Verunsicherung aus. Wie bei allen anderen seltenen Nebenwirkungen bleibt auch hier hervorzuheben, dass eine Erhöhung des relativen Risikos bei derart niedrigen Hintergrundinzidenzen nur sehr geringe zusätzlich verursachte Erkrankungszahlen auslöst. Nichtsdestotrotz sind diese Ereignisse weiterhin Bestandteil intensiver Überwachungsstudien für neuentwickelte Grippeimpfstoffe. Für die in Influenza-Vakzinen zum Einsatz kommenden Adjuvantien konnten bisher keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich der beschriebenen AEFI festgestellt werden.

Dass Impfungen als Arzneimittel neben ihrer Wirkung auch Nebenwirkungen aufzeigen können, ist selbstverständlich. Es ist sehr schwer wissenschaftlich zu beweisen, dass eine Impfgabe eine bestimmte Nebenwirkung ausgelöst hat, da viele der damit verbundenen Prozesse noch nicht vollständig verstanden werden. Dies hat dazu geführt, dass der Begriff der AEFI definiert und damit lediglich ein zeitlicher Zusammenhang als Aufnahmebedingung in Überwachungsstatistiken für unerwünschte Reaktionen festgelegt worden war.

Auf der anderen Seite ist es unmöglich, eindeutig zu beweisen, dass eine Impfung nicht ursächlich für ein darauf folgendes Ereignis ist. Aus diesem Grund wird es wohl immer Hypothesen für schädliche Folgeerscheinungen geben, auch wenn kein erkennbarer wissenschaftlicher Anhaltspunkt dafür existiert. Doch dieser Umstand muss kommuniziert werden, damit verunsicherte Menschen dies richtig

einordnen und sich auf zur Verfügung stehenden Instrumente für die Identifizierung von Sicherheitsrisiken verlassen können.

Bei der Beratung zu Impffragen kommt dem medizinischen Personal die größte Bedeutung zu, wenn man bedenkt, dass die meisten Menschen ihre Impfentscheidung aufgrund eines ärztlichen Gespräches fällen.

Bei der Kommunikation mit Impfskeptikern sollte auf einen geeigneten Gesprächsrahmen geachtet werden, um Gründe für die Einstellung eruieren zu können. Besonders in der niedergelassenen Praxis kann dies herausfordernd sein, da nichtgeimpfte Kinder im Wartezimmer evtl. ein Risikopotential darstellen, wenn andere PatientInnen hier unter Umständen über (noch) keinen ausreichenden Impfschutz verfügen. Doch ist es möglich, durch gesonderte Terminvereinbarungen ein Gespräch außerhalb der Sprechzeiten zu realisieren. Bei bestehendem Informationsbedarf kann der Einsatz von hier aufgeführten Statistiken helfen, um die Vorteile einer Immunisierung hervorzuheben. Die Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen anhand aktueller Zahlen verhindert auch, den Eindruck zu erwecken, man wollte sie negieren oder gar verheimlichen. Dazu gehört ebenfalls, den Schweregrad einer Nebenwirkung und deren potentielle Gefahr richtig einzustufen und auf evtl. Zeichen hinzuweisen, die eine Früherkennung ermöglichen. Diese Aufklärung schafft die Voraussetzungen, damit PatientInnen adäquate Entscheidungen treffen zu können.

Um wissenschaftliche Erkenntnisse transparenter zu machen und zusätzlich einen internationalen Vergleich von Statistiken zu ermöglichen, ist es unerlässlich eine Vereinheitlichung von Studienmodellen anzustreben. Beispielsweise lassen sich die Parameter RR und OR nur bedingt miteinander vergleichen. Eine Gegenüberstellung ist dabei nur bei seltenen Ereignissen möglich. Ein Schritt in die richtige Richtung ist dabei auch, dass Arbeitsgruppen von internationalen Gesundheitsorganisationen, wie der WHO, zunehmend Fragebögen erstellen, die in Surveillance-Studien zum Einsatz kommen. So können auch allgemeingültige Einschlusskriterien geschaffen werden. Bei der Untersuchung des Phänomens der mangelnden Impfbereitschaft steht es zumindest im deutschen Sprachgebrauch teilweise noch aus, sich auf eine einheitliche Nomenklatur als Grundlage für vergleichbare Arbeiten zu einigen.

Um Zielvorhaben von Impfprogrammen zu überwachen, werden Instrumente benötigt, die Impfquoten verlässlich messen können. Dabei reicht es nicht aus, im Kindesalter die Schuleingangsuntersuchung als einzige flächendeckende Erhebung des Impfstatus zur Verfügung zu haben, wie man an den ambitionierten Vorgaben des deutschen Aktionsplans für die Elimination von Masern und Röteln erkennen kann. Die in deutschen Studien praktizierte Erhebung von Daten der gesetzlichen Krankenkassen ist ein erfolgsversprechendes Mittel, um primäre Auskünfte über den Immunisierungsstatus von allen Altersstufen der Bevölkerung zu erhalten. Dabei werden von niedergelassenen ÄrztInnen vierteljährlich Angaben zu erfolgten Impfungen an die Kassenärztliche Bundesvereinigung übermittelt, welche im Anschluss ausgewertet werden können. In D werden 90% der verabreichten Impfdosen von niedergelassenen ÄrztInnen appliziert. Der Anteil der in D gesetzlich versicherten Personen beträgt 85% (25). Um die dabei weiterhin bestehenden Informationslücken zu schließen, bedarf es eines zentralen Impfregisters, dem bundesweit alle erfolgten Immunisierungen verpflichtend gemeldet werden müssten.

Die sich teilweise doch deutlich unterscheidenden Impfempfehlungen der verantwortlichen Institutionen Österreichs und Deutschlands sind schwer vermittelbar, in Anbetracht der soziokulturellen Analogien und geografischen Nachbarschaft der beiden Länder. Teilweise mögen diese durch unterschiedliche epidemiologische Situationen, Prävalenzzahlen oder abweichende Einflüsse wie z.B. Migrationsbewegungen aus anderen Nachbarländern begründbar sein. Doch haben gerade die eklatanten Unterschiede durch die in manchen Fällen mangelhaften Empfehlungsbegründungen wahrscheinlich keinen positiven Einfluss auf ohnehin verunsicherte Menschen, die manchen Impfungen zweifelnd gegenüberstehen.

Im österreichischen Impfplan des BMGF wird erläutert, dass Meningokokken der Gruppe B für 50-70% der Erkrankungsfälle in Ö verantwortlich sind, während Meningokokken der Gruppe C bei 11-30% der Betroffenen nachgewiesen werden. Die Gruppen A, Y und W135 werden nur in wenigen Einzelfällen beobachtet. Trotzdem ist der tetravalente Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, Y, W135

Bestandteil des kostenlosen Impfprogramms für Kinder, während die Impfung gegen den B-Stamm selbstgezahlt werden muss. Im Impfkalender der STIKO wird angegeben, dass der Impfstoff gegen B-Meningokokken aufgrund von mangelnden Daten zur Immunogenität und Wirksamkeit bisher nicht empfohlen wird. In den Auslegungen des BMFG fehlt ein Hinweis auf diesen Sachverhalt. Dieses Beispiel zeigt, dass es zusätzliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit von Impfprogrammen nach sich ziehen könnte, wenn politische Entscheidungen unzureichend mit fundierten Argumenten unterlegt und auf den ersten Blick nicht nachvollziehbar sind.

Werbekampagnen, wie die Aktion „Deutschland sucht den Impfpass“ und die Internetpräsenz impfen-info.de des BZgA sind nützliche Quellen für Menschen, die sich über das Impfen informieren wollen und stellen ein wichtiges Pendant zu den zahllosen impfkritischen Webseiten dar (165). Auch die jährlich stattfindende „European immunization week“ (EIW) der WHO hat das Potential, das Bewusstsein der Bevölkerung für Impfungen zu schärfen und Impfquoten zu verbessern. Eine Untersuchung während der EIW 2015 in Tirol unterstützte diese These (166). Ferner gibt es zwar diverse Bemühungen um effektive Strategien zu entwickeln, die Impfbereitschaft zu erhöhen, doch bisher ohne dass sich daraus eindeutige Schlussfolgerungen ziehen ließen. Bisher gab es dabei keinen Ansatz, der sich im Vergleich als überlegen darstellte. Schwächen dieser Studien sind häufig, dass die Vorbedingungen in der zu untersuchenden Population nicht bekannt sind oder lediglich auf Annahmen basieren. Weiterhin lassen sich einzelne Maßnahmen oft nur eingeschränkt miteinander vergleichen oder die direkten Auswirkungen auf die Impfbereitschaft sind unzulänglich untersucht (167–169). Am erfolgversprechendsten scheint es jedoch zu sein, mehrere verschiedene Strategien gleichzeitig zu verfolgen. Lassen sich bestimmte mangelhaft geimpfte Subgruppen in der Bevölkerung identifizieren, so können die Bemühungen individuell auf sie abgezielt werden. Gleichzeitig sollten Maßnahmen ergriffen werden, die das allgemeine Bewusstsein und das Wissen über Impfungen erhöhen, beispielsweise durch Bildungsinitiativen, wie dem Einbinden der Thematik in Schullehrpläne. Die Ausweitung des kostenlosen Zugangs zu Schutzimpfungen kann auch positive Auswirkungen auf die Erhöhung der Impfquoten haben.

Das Vertrauen in wissenschaftliche Arbeit ist durch Publikationen, wie die von Wakefield et al. 1998, deren Auswirkungen 20 Jahre später immer noch spürbar sind, ernsthaft bedroht. Es liegt in der Verantwortung der Fachzeitschriften, eine Veröffentlichung derartiger Fehlinformationen durch eine gewissenhafte Prüfung der angewandten Methoden zu vermeiden. Auch wenn bewusste Manipulationen an Daten vorab schwer zu erkennen sind, sind eine prompte Richtigstellung und Zurücknahme des Artikels obligat, nachdem die Umstände der gefälschten Arbeit aufgedeckt worden sind.

Ein weiteres viel diskutiertes Instrument stellt die Impfpflicht dar. Dabei wird vom Gesetzgeber festgelegt, welche Impfungen verpflichtend durchgeführt werden müssen, und deren Ausbleiben an Sanktionen wie Geldbußen oder Verfall des Anspruchs auf einen Kita- bzw. Schulplatz gekoppelt. In jüngster Vergangenheit wurde diese Impfpflicht in Italien und Frankreich ausgeweitet, womit diese beiden Länder zu den europäischen Mitgliedstaaten mit den umfassendsten Regelungen dieser Art gehören (170,171). Jedoch können solche Schritte nicht an den Beweggründen der Impfskeptiker ansetzen und haben keinen Einfluss auf ein höheres Maß an Information und Aufklärung. Ferner besteht die Möglichkeit, dass solche Zwangsmaßnahmen als Eingriff in die persönliche Freiheit angesehen werden und das Vertrauen in staatliche Impfprogramme weiter sinkt. In weniger industrialisierten Staaten, in denen unter anderem fundamentale religiöse Ansichten einen noch einschneidenderen Einfluss auf die Impfbereitschaft haben, könnte eine Impfpflicht gar einen hinderlichen Einfluss auf den ohnehin nicht selbstverständlichen Zugang zu primärer Schulbildung haben, wenn das Impfen an die Berechtigung eines Schulbesuchs geknüpft wird.

Zwar ist es für in der EU lebende Betroffene begrüßenswert, wenn die Beweislast in Gerichtsverfahren, die möglichen Impfschäden nachgehen sollen, zu ihren Gunsten gelockert wird, doch sollte dabei die Signalwirkung beachtet werden.

Wenn vermehrt schwere Erkrankungen, die zeitlich auf eine Impfung folgen, als offizielle Impfschäden anerkannt werden, könnte dies dazu führen, dass diese im Bewusstsein der Menschen auch als tatsächlich von Impfungen ausgelöst

registriert werden. Eine Entkopplung des Ursache-Wirkungs-Prinzips könnte daher weitreichende Folgen für die Impfbereitschaft haben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind limitiert durch den ausschließlichen Zugriff auf freizugängliche Literatur. Zwar ist die Verfügbarkeit von Volltextartikeln über die Bibliothek der MedUni Graz zu einem großen Teil gewährleistet, doch fanden sich dennoch während der Recherchen einige Artikel, die nur kostenpflichtig einzusehen wären und somit hier keinen Einfluss fanden. Ferner unterliegt sie einem Publikations-Bias, demnach Berichte mit signifikanten Ergebnissen eher in renommierten Fachzeitschriften mit großem Einflussfaktor veröffentlicht werden, als solche die im Sinne ihrer Fragestellung keine Signifikanz in ihren Resultaten ausweisen können. In Anknüpfung daran ist es wahrscheinlicher, dass sich Untersuchungen eher mit möglichen Nebenwirkungen von Impfungen auseinandersetzen, für die es entweder bereits einen Anhalt aus vorangegangenen Studien gibt, für die zumindest eine plausible Hypothese existiert oder aber ein großes öffentliches Interesse an der Fragestellung besteht. Die hier aufgeführten Ergebnisse können keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Es wurden Themenkomplexe ausgewählt, die im wissenschaftlichen Diskurs einer breiten Aufmerksamkeit unterliegen und somit quantitativ vermehrt Treffer bei der Schlagwortsuche in Datenbanken produzieren. Die Einschätzung der Relevanz für diese Arbeit unterliegt subjektiven Einflüssen.

Fazit:

Zusammenfassend sind Standardimpfungen im Kindesalter als sicher anzusehen. Schwere unerwünschte Impfreaktionen sind äußerst selten. Oft sind sie ebenso Folgeerscheinungen der Infektionskrankheiten selbst und treten dann sehr viel häufiger auf, bzw. verlaufen schwerwiegender. Betrachtet man die Risiko/Nutzen-Relation, so gibt es neben der Antibiotikatherapie und der Hygiene kaum andere medizinische Innovationen, die einen solchen Erfolg verzeichnen konnten wie die Schutzimpfungen. Allein 2-3 Millionen Todesfälle werden laut WHO durch Schutzimpfungen jährlich verhindert (172).

Um effektiv auf die vielgestaltigen Ursachen der mangelnden Impfbereitschaft einwirken zu können, braucht es zunächst weitere gezielte Untersuchungen um einzelne Motive bestimmten Subgruppen zuordnen zu können. Resultierend daraus wäre man in die Lage versetzt, multifaktorielle Maßnahmen planen zu können, die einen größtmöglichen Einfluss hinsichtlich höherer Impfquoten haben. Dabei sollte im Zentrum der Bemühungen stehen, innerhalb der gesellschaftlichen Wahrnehmung Klarheit zu schaffen: Das Potential von Impfungen, Infektionskrankheiten und die damit verbundenen gravierenden Folgeerscheinungen zu verhindern ist sehr viel größer, als die Möglichkeit schwere Nebenwirkungen auszulösen.

Um dies zu erreichen, stehen Wissenschaft, medizinisches Personal als auch Politik in der Verantwortung.

5 Literaturverzeichnis

1. Fenner F, Herausgeber. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988. 1460 S. (History of international public health): 209-44.
2. Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014. 752 S. (Duale Reihe): 723-35.
3. Playfair JHL, Bancroft GJ. Infection and immunity. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press; 2013. 381 S: 271-88.
4. Friese K, Neumann G. Impfungen in der Schwangerschaft. Gynäkol. 2000;33(8):598–601.
5. Boršo D, Löbermann M, Fritzsche C, Hemmer C, Führer A, Zettl U, u. a. Impfen bei Immundefekten oder medikamentöser Immunsuppression. DMW - Dtsch Med Wochenschr. 15. Januar 2013;138(04):145–51.
6. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Alzheimer C, Deetjen-Speckmann-Hescheler, Herausgeber. Repetitorium Physiologie. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2005. 354 S.
7. Nascimento IP, Leite LCC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. Braz J Med Biol Res. Dezember 2012;45(12):1102–11.
8. WHO | Oral polio vaccine (OPV) [Internet]. WHO. [zitiert 29. August 2017]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/polio/opv/en/>
9. Famulare M, Chang S, Iber J, Zhao K, Adeniji JA, Bukbuk D, u. a. Sabin Vaccine Reversion in the Field: a Comprehensive Analysis of Sabin-Like Poliovirus Isolates in Nigeria. Sandri-Goldin RM, Herausgeber. J Virol. 1. Januar 2016;90(1):317–31.
10. O'Hagan DT, Fox CB. New generation adjuvants – From empiricism to rational design. Vaccine. Juni 2015;33:B14–20.
11. Impfen | BMGF [Internet]. [zitiert 20. Mai 2017]. Verfügbar unter: https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/
12. RKI - Mitgliedschaft [Internet]. [zitiert 16. August 2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Mitgliedschaft/mitgliedschaft_node.html
13. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (BMGF). Impfplan Österreich 2017 [Internet]. 2017 [zitiert 17. August 2017]. Verfügbar unter: <https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>

14. RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI 2017/2018. Epidemiol Bull. 24. August 2017;17(34):334–80.
15. WHO | The Smallpox Eradication Programme - SEP (1966-1980) [Internet]. WHO. [zitiert 12. September 2017]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/features/2010/smallpox/en/>
16. WHO Biosafety inspection [Internet]. [zitiert 12. September 2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250305/1/WHO-HSE-GCR-2016.9-eng.pdf?ua=1&ua=1>
17. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. [Internet]. 2012 [zitiert 12. September 2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396%5Feng.pdf>
18. 2017 dreimal so viele Masern-Fälle wie im Jahr zuvor [Internet]. Süddeutsche.de. [zitiert 9. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.sueddeutsche.de/news/gesundheit/gesundheit-2017-dreimal-so-viele-masern-faelle-wie-im-jahr-zuvor-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-180106-99-523075>
19. Im Gegensatz zum Vorjahr: Zahl der Masern-Fälle hat sich verdreifacht. FAZNET [Internet]. 6. Januar 2018 [zitiert 9. Januar 2018]; Verfügbar unter: <http://www.faz.net/1.5376612>
20. World Health Organisation - Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella - Framework for the verification process in the WHO European Region [Internet]. 2014 [zitiert 28. September 2017]. Verfügbar unter: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/247356/Eliminating-measles-and-rubella-Framework-for-the-verification-process-in-the-WHO-European-Region.pdf?ua=1
21. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Aktionsplan 2015–2020 zur Elimination der Masern und Röteln in Deutschland [Internet]. [zitiert 28. September 2017]. Verfügbar unter: https://www.gmkonline.de/documents/Aktionsplan_Masern_Roeteln_2.pdf
22. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Kurzbericht: Evaluierung der Polio - Durchimpfungsraten [Internet]. [zitiert 22. Mai 2017]. Verfügbar unter: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/9/2/6/CH1100/CMS1493021538641/polio_kurzbericht_durchimpfungsraten_2017.pdf
23. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Kurzbericht: Evaluierung der Masern - Durchimpfungsraten [Internet]. [zitiert 28. September 2017]. Verfügbar unter: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/3/5/CH1644/CMS1490701433974/masern_kurzbericht_2016.pdf

24. Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV-und Influenza-Impfung in Deutschland. 2017 [zitiert 19. April 2017]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=4919>
25. Siedler A, Rieck T, Reuss A, Walter D, Poggensee G, Poethko-Müller C, u. a. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers—the German experience. 2012 [zitiert 19. April 2017]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=2349>
26. Kollaritsch H, Wiedermann G. Impfreaktionen, Impfnebenwirkungen, Impfschäden. In: Kollaritsch H, Wiedermann G, Herausgeber. Leitfaden für Schutzimpfungen [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2000. S. 22–50. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6775-5_3
27. § 2 IfSG - Einzelnorm [Internet]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/__2.html
28. Wiedermann U, Kollaritsch H, Bachinger G, Bechter E, Falb P, Holzmann H, u. a. Reaktionen und Nebenwirkungen nach Impfungen. 2014 [zitiert 22. Mai 2017]; Verfügbar unter: <http://www.intrinsicactivity.org/2014/2/1/e2/IA20140201-e2.pdf>
29. RKI - Nebenwirkungen/Komplikationen [Internet]. [zitiert 6. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Nebenwirkungen/nebenwirkungen_node.html
30. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit [Internet]. BfArM, PEI; [zitiert 6. Oktober 2017]. Report No.: 1/17. Verfügbar unter: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bulletin-einzelartikel/2017-daten-pharmakovigilanz-impfstoffe-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3
31. PEI Erläuterungen UAW-Datenbank - freie Infos zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen [Internet]. [zitiert 6. Oktober 2017]. Verfügbar unter: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/erlaeuterungen-uaw-datenbank/erlaeuterungen-uaw-db-node.html#doc3254504bodyText8>
32. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Impfschäden: Urteil des Europäischen Gerichtshofs schafft keine neue... [Internet]. 2017 [zitiert 15. November 2017]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/76614/Impfschaeden-Urteil-des-Europaeischen-Gerichtshofs-schafft-keine-neue-Evidenz>
33. CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, Herausgeber. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance: report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: World Health Organization; 2012. 193 S.

34. Organization WH, others. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. 2013 [zitiert 22. Mai 2017]; Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80670/1/9789241505338_eng.pdf
35. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PLF. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use. *Vaccine*. Oktober 2013;31(44):5041–6.
36. Spiess H, Cichutek K, Herausgeber. Impfkompandium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 321 S.
37. WHO Expert Committee on Biological Standardization Meeting, Weltgesundheitsorganisation, Herausgeber. WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: WHO; 2017. 591 S. (WHO technical report series).
38. EMEA, CPMP. GUIDELINE ON REQUIREMENTS FOR VACCINE ANTIGEN MASTER FILE (VAMF) CERTIFICATION [Internet]. 2015 [zitiert 13. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003828.pdf
39. Pfeleiderer M, Wichmann O. Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommision in Deutschland: Kriterien zur objektiven Bewertung von Nutzen und Risiken. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. März 2015;58(3):263–73.
40. Curlin G, Landry S, Bernstein J, Gorman RL, Mulach B, Hackett CJ, u. a. Integrating Safety and Efficacy Evaluation Throughout Vaccine Research and Development. *PEDIATRICS*. 1. Mai 2011;127(Supplement):S9–15.
41. EMEA, CPMP. GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF NEW VACCINES [Internet]. 2006 [zitiert 18. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf
42. WHO/UNICEF. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage: 2016 Estimates of Immunization Coverage [Internet]. [zitiert 25. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf?ua=1
43. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. August 2015;33(34):4161–4.
44. WHO SAGE. Summary WHO SAGE conclusions and recommendations on Vaccine Hesitancy [Internet]. 2015 [zitiert 23. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/summary_of_sage_vaccinehesitancy_2pager.pdf?ua=1

45. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: An overview. *Hum Vaccines Immunother.* 8. August 2013;9(8):1763–73.
46. Meyer C, Reiter S. Impfgegner und Impfskeptiker: Geschichte, Hintergründe, Thesen, Umgang. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Dezember 2004;47(12):1182–8.
47. Verger P, Collange F, Fressard L, Bocquier A, Gautier A, Pulcini C, u. a. Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Eurosurveillance* [Internet]. 24. November 2016 [zitiert 12. Dezember 2017];21(47). Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC5291145/>
48. Posfay-Barbe KM, Heininger U, Aebi C, Desgrandchamps D, Vaudaux B, Siegrist C-A. How Do Physicians Immunize Their Own Children? Differences Among Pediatricians and Nonpediatricians. *Pediatrics.* 1. November 2005;116(5):e623–33.
49. Lehrke P, Nuebling M, Hofmann F, Stoessel U. Attitudes of homoeopathic physicians towards vaccination. *Vaccine.* 14. September 2001;19(32):4859–64.
50. WHO | WHO/UNICEF Joint Reporting Process [Internet]. WHO. [zitiert 25. Oktober 2017]. Verfügbar unter: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/en/
51. Marti M, de Cola M, MacDonald NE, Dumolard L, Duclos P. Assessments of global drivers of vaccine hesitancy in 2014—Looking beyond safety concerns. Borrow R, Herausgeber. *PLOS ONE.* 1. März 2017;12(3):e0172310.
52. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, u. a. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine.* August 2015;33(34):4165–75.
53. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, u. a. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine.* Oktober 2016;12:295–301.
54. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med.* Juli 2014;112:1–11.
55. Sandhofer MJ, Robak O, Frank H, Kulnig J. Vaccine hesitancy in Austria: A cross-sectional survey. *Wien Klin Wochenschr.* Januar 2017;129(1–2):59–64.
56. Einstellungen, Wissen und Verhalten der Allgemeinbevölkerung zum Infektionsschutz [Internet]. *forsa., BZgA; 2014 Nov* [zitiert 12. Dezember 2017] S. 4–85. Verfügbar unter: <http://www.bzga.de/pdf.php?id=80a3fa12397796bf22d7028ae9d2c87f>

57. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2014;57(9):384.
58. Trinka E. Fieberkrämpfe - nachfolgende Anfallsstypen und Epilepsiesyndrome - Mitteilung der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. (5(1)):9–11.
59. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, u. a. MMR Vaccination and Febrile Seizures: Evaluation of Susceptible Subgroups and Long-term Prognosis. *JAMA.* 21. Juli 2004;292(3):351.
60. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 5. August 2014;186(11):824–9.
61. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine.* Februar 2014;32(6):645–50.
62. Cocchio S, Zanoni G, Opri R, Russo F, Baldo V, Collaborative group. A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 3. März 2016;12(3):651–4.
63. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, u. a. Use of Combination Vaccines Is Associated With Improved Coverage Rates: *Pediatr Infect Dis J.* Juni 2007;26(6):496–500.
64. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt H-J, von Kries R. The Use of Combination Vaccines Has Improved Timeliness of Vaccination in Children: *Pediatr Infect Dis J.* Juni 2006;25(6):507–12.
65. Streng A, Liese JG. Decline of varicella vaccination in German surveillance regions after recommendation of separate first-dose vaccination for varicella and measles–mumps–rubella. *Vaccine.* Februar 2014;32(8):897–900.
66. Bauchau V, Van Holle L, Cohen C. Modelling Hospitalisation Ratios for Febrile Convulsions and Severe Varicella Under Combined Measles, Mumps, Rubella, and Varicella (MMRV—Priorix-Tetra™) Compared to Separate MMR + V Vaccination. *Drug Saf.* November 2015;38(11):1095–102.
67. Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 2000;83(3):220–222.
68. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Br J Clin Pharmacol.* Januar 2003;55(1):107.
69. Mantadakakis E. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. *J Pediatr.* 1. April 2010;156(4):623–8.

70. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanström H, Johansen K, Bonhoeffer J, u. a. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles–mumps–rubella vaccination in England and Denmark. *Vaccine*. April 2012;30(19):3042–6.
71. Bibby AC, Farrell A, Cummins M, Erlewyn-Lajeunesse M. Is MMR immunisation safe in chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura? *Arch Dis Child*. 1. April 2008;93(4):354–5.
72. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*. 1. Mai 2013;9(5):1158.
73. Nuevo H, Nascimento-Carvalho CMC, Athayde-Oliveira CP, Lyra I, Moreira LMO. Thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. Februar 2004;23(2):183–4.
74. Garbe E, Andersohn F, Brönder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, u. a. Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin Case–Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. Mai 2012;68(5):821–32.
75. Mantadakis E, Farmaki E, Thomaidis S, Tsalkidis A, Chatzimichael A. A Case of Immune Thrombocytopenic Purpura After Influenza Vaccination: Consequence or Coincidence? *J Pediatr Hematol Oncol*. August 2010;32(6):e227–9.
76. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, u. a. **RETRACTED:** Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. Februar 1998;351(9103):637–41.
77. The Editors of The Lancet. Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. Februar 2010;375(9713):445.
78. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *Bmj*. 2002;324(7334):393–396.
79. Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *The Lancet*. September 1997;350(9080):764–6.
80. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, u. a. Measles-Mumps-Rubella and Other Measles-Containing Vaccines Do Not Increase the Risk for Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study From the Vaccine Safety Datalink Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1. März 2001;155(3):354–9.

81. Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease: Inflamm Bowel Dis. Juni 2007;13(6):759–62.
82. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early Childhood Measles Vaccinations are not Associated with Paediatric IBD: A Population-based Analysis. J Crohns Colitis. 1. April 2015;9(4):334–8.
83. Vcev A, Pezerovic D, Jovanovic Z, Nakic D, Vcev I, Majnarić L. A retrospective, case-control study on traditional environmental risk factors in inflammatory bowel disease in Vukovar-Srijem County, north-eastern Croatia, 2010. Wien Klin Wochenschr. 1. Mai 2015;127(9–10):345–54.
84. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism. JAMA. 21. April 2015;313(15):1534.
85. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. BMJ. 5. Januar 2011;342(jan05 1):c7452–c7452.
86. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. BMJ. 5. Januar 2011;342(jan05 1):c5347–c5347.
87. Deer B. How the vaccine crisis was meant to make money. BMJ. 14. Januar 2011;342(jan11 4):c5258–c5258.
88. BBC News. MMR immunisation rate falls again. 23. September 2004 [zitiert 9. November 2017]; Verfügbar unter: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3683930.stm>
89. Asaria P, MacMahon E. Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010? BMJ. 28. Oktober 2006;333(7574):890–5.
90. Irani DN. Aseptic Meningitis and Viral Myelitis. Neurol Clin. August 2008;26(3):635–55.
91. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. BMJ. 5. Januar 2008;336(7634):36–40.
92. Lee BE, Chawla R, Langley JM, Forgie SE, Al-Hosni M, Baerg K, u. a. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. BMC Infect Dis [Internet]. Dezember 2006 [zitiert 15. November 2017];6(1). Verfügbar unter: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-68>
93. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, u. a. Aseptic Meningitis in Children: Analysis of 506 Cases. Mylonakis E, Herausgeber. PLoS ONE. 1. August 2007;2(8):e674.

94. da Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad–Zagreb mumps strain. *Vaccine*. Januar 2002;20(7–8):1106–12.
95. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, u. a. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol*. 1. März 2000;151(5):524–30.
96. Mamishi S, Sarkardeh M, Pourakbari B, Keshavarz Valian S, Sabouni F, Mahmoudi S. Aseptic meningitis after measles–mumps–rubella (MMR) vaccination. *Br J Biomed Sci*. 4. Juli 2016;73(2):84–6.
97. Jefferson T. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine*. September 2003;21(25–26):3954–60.
98. Weißbricht B. Masern-Infektion, Folgeerkrankungen und Masern-Impfung. *Bayer Ärztebl*. 2015;(05/15):240–2.
99. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles Virus and Associated Central Nervous System Sequelae. *Semin Pediatr Neurol*. September 2012;19(3):107–14.
100. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*. 1. Dezember 2007;36(6):1334–48.
101. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, u. a. Encephalopathy After Whole-cell Pertussis or Measles Vaccination: Lack of Evidence for a Causal Association in a Retrospective Case–control Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1. September 2006;25(9):768–73.
102. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, u. a. Measles Inclusion-Body Encephalitis Caused by the Vaccine Strain of Measles Virus. *Clin Infect Dis*. 15. August 1999;29(4):855–61.
103. Poon TP, Tchertkoff V, Win H. Subacute measles encephalitis with AIDS diagnosed by fine needle aspiration biopsy. A case report. *Acta Cytol*. Juni 1998;42(3):729–33.
104. Baram TZ, Gonzalez-Gomez I, Xie Z-D, Yao D, Gilles FH, Nelson MD, u. a. Subacute Sclerosing Panencephalitis in an Infant: Diagnostic Role of Viral Genome Analysis. *Ann Neurol*. Juli 1994;36(1):103.
105. Reinert P. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole–oreillons–rubéole en France. *Arch Pédiatrie*. 1. November 2003;10(11):948–54.
106. Koch J, Wiese-posselt M. Epidemiology of Rotavirus Infections in Children Less Than 5 Years of Age: Germany, 2001–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 1. Februar 2011;30(2):112–7.

107. RKI. Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen. *Epidemiol Bull.* 2013;2(35):349–59.
108. Weiß S, Streng A, Kries R von, Liese J, Wirth S, Jenke AC. Incidence of Intussusception in Early Infancy: A Capture-Recapture Estimate for Germany. *Klin Pädiatr.* Dezember 2011;223(07):419–23.
109. Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI, u. a. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J.* April 2001;20(4):410–6.
110. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, u. a. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11).
111. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Dtsch Ärztebl Int.* 2017;114(15):255.
112. Roush SW, Murphy TV, Group and the V-PDTW. Historical Comparisons of Morbidity and Mortality for Vaccine-Preventable Diseases in the United States. *JAMA.* 14. November 2007;298(18):2155–63.
113. Weniger BG. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 1999;i–15.
114. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis–hepatitis B virus– inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr.* 1. September 2000;137(3):304–12.
115. Arístegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P, u. a. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa–HBV–IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa–IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 8. September 2003;21(25):3593–600.
116. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, u. a. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine.* 2. Juni 2004;22(17):2226–33.

117. Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr*. 1. November 2002;161(11):581–7.
118. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, u. a. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV combination vaccine Co-administered with a hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis*. 1. August 2004;36(8):585–92.
119. Heininger U, Sängler R, Jacquet J-M, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*. 22. Januar 2007;25(6):1055–63.
120. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Dev Period Med*. September 2014;18(3):360–6.
121. Chatterjee A, Herausgeber. *Vaccinophobia and Vaccine Controversies of the 21st Century* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [zitiert 22. August 2017]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7438-8>
122. RKI. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI zur Impfung gegen Poliomyelitis. *Epidemiol Bull*. 25. November 2013;13(47):481–2.
123. Liu X, Levin A, Makinen M, Day J. OPV vs IPV: past and future choice of vaccine in the Global Polio Eradication Program. Revised. 2003;
124. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 1. August 2007;25(31):5875–81.
125. Heininger U, Richter M. Rezidivierende hypoton-hyporesponsive Episoden nach DTPa P-Hib-Impfung Kasuistik und Literaturübersicht. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. Oktober 1998;146(10):972–5.
126. vaccines to children – protective effect and adverse events. Stockholm: Summary and Conclusions Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 2009.
127. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope After Immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1. März 1997;151(3):255–9.

128. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) [Internet]. Nihd.nih.gov. [zitiert 30. November 2017]. Verfügbar unter:
<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/sids/Pages/default.aspx>
129. Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, Belle G van, u. a. Diphtheria-Tetanus-Pertussis Immunization and Sudden Infant Death: Results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome Risk Factors. *Pediatrics*. 1. April 1987;79(4):598–611.
130. Mitchell EA, Stewart AW, Clements M, Ford RPK. Immunisation and the sudden infant death syndrome. *Arch Child*. 1995;73:498–501.
131. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J, u. a. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *Bmj*. 2001;322(7290):822.
132. Jonville-Béra A-P, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J, Sids the FRC for. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status – a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. März 2001;51(3):271.
133. Halloran ME, Longini IM. Community Studies for Vaccinating Schoolchildren Against Influenza. *Science*. 3. Februar 2006;311(5761):615–6.
134. RKI - Impfungen A - Z - Saisonale Influenzaimpfung: Häufig gestellte Fragen und Antworten [Internet]. [zitiert 5. Dezember 2017]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html
128. RKI. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza- Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 17 Jahre. *Epidemiol Bull*. 31. August 2017;35(17):384–5.
136. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An Assessment of Thimerosal Use in Childhood Vaccines. *Pediatrics*. 1. Mai 2001;107(5):1147–54.
137. PEI Impfung und Quecksilber/ Thiomersal - Antworten auf kritische Fragen - Frage: Sind Quecksilberbestandteile von Impfstoffen schädlich und gefährlich? [Internet]. [zitiert 5. Dezember 2017]. Verfügbar unter:
<http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/faq-antworten-impfkritische-fragen/impfung-quecksilber/impfung-quecksilber-thiomersal-inhalt.html>
138. Heron J, Golding J. Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Prospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association. *Pediatrics*. 1. September 2004;114(3):577–83.

139. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-Containing Vaccines and Autistic Spectrum Disorder: A Critical Review of Published Original Data. *Pediatrics*. 1. September 2004;114(3):793–804.
140. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner A-M, Andersen PH, u. a. Thimerosal and the Occurrence of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data. *Pediatrics*. 1. September 2003;112(3):604–6.
141. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson P-B, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines. *Am J Prev Med*. August 2003;25(2):101–6.
142. Weisser K, Bauer K, Volkers P, Keller-Stanislawski B. Thiomersal und Impfungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Dezember 2004;47(12):1165–74.
143. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. Juni 2017 [zitiert 5. Dezember 2017]; Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079217300011>
144. Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. Epidemiology and Pathophysiology of Childhood Narcolepsy. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 6. Dezember 2017]; Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054216301348>
145. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Kerkhove MDV, Hollingsworth TD, u. a. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science*. 19. Juni 2009;324(5934):1557–61.
146. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections --- Worldwide, May 6, 2009 [Internet]. [zitiert 6. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>
147. Miller E, Andrews N, Stelitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, u. a. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 26. Februar 2013;346(feb26 2):f794–f794.
148. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, u. a. AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland. *Cowling BJ, Herausgeber. PLoS ONE*. 28. März 2012;7(3):e33536.
149. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, u. a. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. August 2013;136(8):2486–96.
150. O’Flanagan D, Barret AS, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, u. a. Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination

- with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. *Eurosurveillance*. 1. Mai 2014;19(17):20789.
151. Trogstad L, Bakken IJ, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Magnus P, u. a. Narcolepsy and hypersomnia in Norwegian children and young adults following the influenza A(H1N1) 2009 pandemic. *Vaccine*. April 2017;35(15):1879–85.
 152. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, u. a. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann Neurol*. 1. September 2011;70(3):410–7.
 153. Han F, Lin L, Mignot E. Decreased incidence of childhood narcolepsy 2 years after the 2009 H1N1 winter flu pandemic. *Ann Neurol*. April 2013;73(4):560.
 154. Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtmann I, Mayer G, Keller-Stanislawski B. Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep*. 38(10):1619.
 155. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. August 2016;388(10045):717–27.
 156. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*. 1997;176(Supplement_2):S92–S98.
 157. Committee I of M (US) ISR, Stratton K, Alamaro DA, Wizemann T, McCormick MC. Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [zitiert 7. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222009/>
 158. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng P-Y, Brammer L, Meltzer MI, u. a. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. Januar 2009;3(1):37.
 159. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *J Infect Dis*. 1. März 2000;181(3):831–7.
 160. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1301–1304.
 161. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher R-M, u. a. Risk of Guillain-Barre ´ Syndrome Following H1N1 Influenza Vaccination in Quebec. *JAMA*. 2012;308(2):175–181.
 162. Bakshi R. Guillain-Barré syndrome after combined tetanus-diphtheria toxoid vaccination. *J Neurol Sci*. 15. April 1997;147(2):201–2.

163. Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, Lewis E, Lieu TA, Shi P, u. a. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. Juli 2009;27(32):4257–62.
164. Nordin JD. Tdap and GBS letter. *Vaccine*. 1. Februar 2011;29(6):1122.
165. Deutschland sucht den Impfpass! - impfen-info.de [Internet]. [zitiert 24. Oktober 2017]. Verfügbar unter: <https://www.impfen-info.de/impfpass/>
166. Kreidl P, de Kat C, Luckner-Hornischer A, Decristoforo P, Broksch I, Würzner R, u. a. Utilization and impact of European immunization week to increase measles, mumps, rubella vaccine uptake in Austria in 2016. *Vaccine*. September 2017;35(37):4836–9.
167. Williams SE. What are the factors that contribute to parental vaccine-hesitancy and what can we do about it? *Hum Vaccines Immunother*. September 2014;10(9):2584.
168. Jarrett C, Wilson R, O’Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy – A systematic review. *Vaccine*. August 2015;33(34):4180–90.
169. Dubé E, Gagnon D, MacDonald NE. Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. *Vaccine*. August 2015;33(34):4191–203.
170. Masernausbruch: Italien beschließt Impfpflicht gegen zehn Krankheiten. *Spiegel Online* [Internet]. 28. Juli 2017 [zitiert 8. Januar 2018]; Verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/italien-parlament-beschliesst-impfpflicht-gegen-zehn-krankheiten-a-1160179.html>
171. WELT D. Bei elf Krankheiten: Frankreich verpflichtet Eltern zur Kleinkinder-Impfung. *DIE WELT* [Internet]. 6. Juli 2017 [zitiert 8. Januar 2018]; Verfügbar unter: <https://www.welt.de/politik/ausland/article166326769/Frankreich-verpflichtet-Eltern-zur-Kleinkinder-Impfung.html>
172. WHO | 10 facts on immunization [Internet]. WHO. [zitiert 4. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/en/>