

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Impfsicherheit heute

von Prof. Dr. med. habil. Burkhard Schneeweiß, Dr. rer. nat. Michael Pfeleiderer, Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski in Heft 34–35/2008

Makrophagen-Myofasziitis

Wir möchten auf das in Deutschland durchaus existente, aber nicht ausreichend beachtete Phänomen der Makrophagen-Myofasziitis (MMF) aufmerksam machen, welches in der Folge von Impfungen auftreten kann. Die MMF ist eine erworbene entzündliche Muskelläsion, die sich fokal in Form von perifaszikulär gelegenen Rundzellen bei relativ intakten übrigen Muskelfasern äußert. Histopathologisch ist die MMF durch Diastase-resistente Periodic-Acid-Schiff (PAS)-positive Makrophagen und zahlreiche CD8+ T-Zellen charakterisiert. Gewebnekrosen oder Riesenzellen sind typischerweise nicht nachweisbar. Als Ausdruck lysosomaler Aktivität sind die Makrophagen kräftig positiv für „saure Phosphatase“ und „unspezifische Esterase“. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen erkennt man regelmäßig zahlreiche nadelartige Strukturen innerhalb der Lysosomen dieser Makrophagen. Mithilfe einer Mikroprobenanalyse, der sogenannten „laser-microprobe-mass-analysis“ (LAMMA), lassen sich die nadelartigen Strukturen als Aluminiumhydroxid identifizieren.

Bei Erwachsenen ist nahezu ausschließlich der linke M. deltoideus („Impfmuskel“) betroffen, bei Kindern fast ausschließlich der M. quadriceps.

Verschiedene Arbeitsgruppen, überwiegend in Frankreich, postulieren einen kausalen Zusammenhang zwischen der MMF und Aluminiumhydroxid-enthaltenden Impfstoffen wie zum Beispiel Hepatitis-B-, Hepatitis-A- sowie Tetanus-Toxoid-Vakzine. Das klinische Spektrum, welches auch bis zu zehn Jahre nach der Impfung auftreten kann, ist recht unspezifisch und variiert von Myalgien, Arthralgien bis zu vermehrter Ermüdbarkeit (1, 2).

Eine umfangreiche epidemiologische Verlaufskontrolle zur Etablierung eines möglichen kausalen Zusammenhanges zwischen postvakzinalen fokalen MMF-Läsionen, der Verwendung von Aluminiumhydroxid und systemischen klinischen Symptomen, die unserem Wissen nach bis dato nicht erhoben wurde, ist erforderlich. Es ist jedoch – dies als wichtige Botschaft – in keiner Weise beabsichtigt, die Notwendigkeit der genannten Impfungen infrage zu stellen. DOI: 10.3238/arztbl.2009.0248a

Abbildungen zur Thematik beim Verfasser

LITERATUR

1. Gherardi RK et al.: Macrophagic myofasziitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001; 124, 1821–31.

2. Papo T: Macrophagic myofasziitis: focal or systemic? *Joint Bone Spine* 2003; 70: 242–5.
3. Schneeweiß B, Pfeleiderer M, Keller-Stanislawski B: Vaccination Safety Update [Impfsicherheit heute]. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(34–35): 590–5.

PD Dr. med. Werner Stenzel

Innere Medizin II, Rheumatologie,
Charité Universitätsmedizin
Augustenburger Platz 1, 13553 Berlin
E-Mail: werner.stenzel@charite.de

Prof. Dr. med. Frank L. Heppner**Prof. Dr. med. Hans-Hilmar Goebel****Dr. med. Rieke H. E. Alten**

Institut für Neuropathologie & Klinik für Innere Medizin II,
Schlosspark-Klinik
Heubnerweg 2, 14059 Berlin

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Langfristige Impfnutzenwirkungen und Pharmakovigilanz

Den Autoren ist für ihre übersichtliche und für die tägliche Praxis hilfreiche Darstellung häufiger Bedenken von Impfskeptikern zu danken.

Hausärzte und Kinderärzte führen einen Großteil der Impfungen und Impfberatungen in Deutschland durch. Zu einer angemessenen und verantwortlichen Impfberatung gehört auch die Information der Impflinge und ihrer Eltern über seltene, aber mögliche Impfnutzenwirkungen. Hierzu gehören das mögliche Auftreten von Guillain-Barré-Syndromen nach zum Beispiel Influenza-Impfungen (1), der auch in aktuellen Publikationen weiterhin diskutierte mögliche Zusammenhang zwischen dem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff und Multipler Sklerose (2) und die noch ungeklärte mögliche Assoziation von Mehrfach-Impfungen mit neurodegenerativen Erkrankungen im Zusammenhang mit dem bisher gebräuchlichsten Impfadjuvans Aluminiumhydroxid (3).

Langfristige Impf-Nutzenwirkungen lassen sich in ausreichender Qualität nur durch eine langfristige aktive Pharmakovigilanz mittels unabhängiger und ausreichend ausgestatteter Überwachungseinrichtungen erkennen. Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Impfstoffen reicht eine passive Nachbeobachtung durch Meldung von Impfkomplicationen durch niedergelassene Ärzte allein nicht aus – sind doch Jahre nach einer Impfung mögliche kausale Zusammenhänge zu auftretenden zum Beispiel neurodegenerativen Erkrankungen im Einzelfall schwer herzustellen. DOI: 10.3238/arztbl.2009.0248b

LITERATUR

1. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ et al.: Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478–81.

2. Hocine MN, Farrington CP, Touzé E et al.: Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. *Vaccine* 2007; 25: 5938–43.
3. Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA: Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med* 2007; 9: 83–100.
4. Schneeweiß B, Pfeleiderer M, Keller-Stanislawski B: Vaccination Safety Update. [Impfsicherheit heute]. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(34–35): 590–5.

Maurice Pich

Arno Köster

Dr. med. Andreas Klement

Institut für Allgemeinmedizin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

06112 Halle/Saale

E-Mail: andreas.klement@medizin.uni-halle.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Schlusswort

An die Sicherheit von Impfstoffen werden insgesamt höhere Anforderungen gestellt als etwa an Arzneimittel zur Behandlung schwerer Erkrankungen, denn Impfungen werden zumeist bei gesunden Personen eingesetzt. Die Forderung des Kollegen Klement nach hinreichend ausgestatteten und effizienten Überwachungssystemen im Interesse der Arzneimittelsicherheit ist nachdrücklich zu unterstützen. Auch bei umfangreich geprüften Impfstoffen kann man nicht ausschließen, dass sehr seltene Nebenwirkungen erstmals im Rahmen ihrer breiteren Anwendung beobachtet werden. Deshalb ist es notwendig, Signale möglicher Nebenwirkungen rasch zu erkennen und zuverlässig zu untersuchen.

Dabei sind nicht nur die nationalen Bemühungen zur weiteren Verbesserung der Pharmakovigilanz und der Arzneimittelsicherheit, sondern auch die Zusammenarbeit der EU-Behörden bedeutsam. Beispielhaft sei auf die EudraVigilance-Datenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) verwiesen (www.europa.emea.eu). Sie enthält eine der weltweit größten Nebenwirkungsdatenbanken und ist für

ationale Behörden zugänglich. Die kürzlich veröffentlichte Empfehlung der EMA „Guideline on the Conduct of Pharmacovigilance for Vaccines for Pre- and Post-exposure Prophylaxis against Infectious Diseases“, (www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvw/50344907en.pdf) beschreibt zum Beispiel die Anforderungen an die Pharmakovigilanz von Impfstoffen in der EU. Auch sind verschiedene Initiativen der WHO zu erwähnen wie das Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS; www.who.int/vaccine_safety/en/), das bezüglich vermeintlicher Impfrisiken evidenzbasierte Bewertungen veröffentlicht, sowie die Bemühungen der WHO/CIOMS Arbeitsgruppe um Standardisierung der Pharmakovigilanz von Impfstoffen (www.cioms.ch/jan2008_current_programme_and_planned_activities.pdf).

Die makrophagische Myofasziitis – vom Kollegen Stenzel und Mitarbeitern erwähnt – gehört zu den seltenen Impfsignalen, deren Bedeutung für eine systemische Gesundheitsstörung unklar ist. Wir haben in unserer begrenzten Übersicht auf die Diskussion dieser und einiger weiterer Hypothesen verzichten müssen, bereiten aber eine gesonderte Publikation vor.

Ein wesentliches Anliegen unserer Übersichtsarbeit war es, die Meldung eines jeden Verdachts auf Impfkomplication durch den Arzt zu betonen. Handelt es sich hierbei doch um den zentralen Teil der Pharmakovigilanz. Um Signale zeitnah erkennen zu können, ist es durchaus erwünscht, auch Gesundheitsstörungen zu melden, die zwar in einem zeitlichen, möglicherweise jedoch nicht in einem kausalen Zusammenhang mit einer Impfung stehen.

DOI: 10.3238/arztebl.2009.0249

LITERATUR

1. Schneeweiß B, Pfeleiderer M, Keller-Stanislawski B: Vaccination Safety Update. [Impfsicherheit heute]. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(34–35): 590–5.

Prof. Dr. med. habil. Burkhard Schneeweiß

Karolinenhofweg 20

12527 Berlin, E-Mail: schneebruk@gmx.de

Interessenkonflikt

Der Autor gibt Vortragshonorare und Reisekostenerstattung von GlaxoSmithKline, SanofiPasteurMSD und Wyeth an.