

Impfstoffsicherheit in Deutschland

Eine Standortbestimmung

- 1. Nationale Konferenz für differenziertes Impfen**
Wuppertal, 2. Oktober 2010

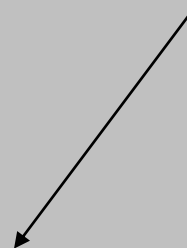
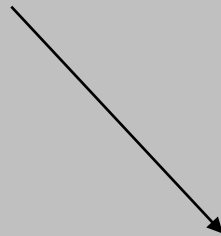
Dr. med Klaus Hartmann, Wiesbaden

Arzneimittelsicherheit in Deutschland und Europa

Bundesminister für Gesundheit

Bundesinstitut für
Arzneimittel und
Medizinprodukte
(BfArM, Bonn)

Paul-Ehrlich-Institut
Impfstoffe
Blutprodukte
„Biologicals“



EMA, London

EU-Kommissar für Gesundheit (seit 2010)



Paul-Ehrlich-Institut, Langen bei Frankfurt / M. , 2002.

**"Wenn behauptet wird, dass eine
Substanz keine Nebenwirkungen hat,
so besteht der dringende Verdacht,
dass sie auch keine Hauptwirkung hat"**

(Prof. Gustav Kuschinsky, Mainz).

**„Bei Impfungen steht fest, dass der
Nutzen das Risiko einer unerwünschten
Impfreaktion weit überwiegt “**

(Dr.Ute Quast, früher Behringwerke AG)

Klinische Studien

Bundesgesundheitsbl 2009 · 52:377–386 DOI 10.1007/s00103-009-0821-9
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Schriever · G. Schwarz · C. Steffen · H. Krafft

Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden

Zusammenfassung

Seit 2004 müssen in Deutschland klinische Prüfungen von Arzneimitteln durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde genehmigt werden. Diese Genehmigung ist zusätzlich zur positiven Bewertung durch die zuständige Ethikkommission erforderlich. Zweifellos entsteht durch diese Vorschrift bei Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung ein größerer Aufwand an Zeit und Geld. Dem steht gegenüber, dass die Anwendung der Guten Klinischen Praxis den Schutz der Probanden und Patienten erhöht und die Validität der erhobenen Daten sichert. Im vorlie-

genden Beitrag werden die wichtigsten gesetzlichen Grundlagen, die Definitionen, die erforderlichen Unterlagen, der Ablauf des Genehmigungsverfahrens sowie nachträgliche Änderungen dargestellt und die wichtigsten Fundstellen für weiterführende Angaben aufgeführt.

Schlüsselwörter

Gute Klinische Praxis · Klinische Prüfung · Genehmigungsverfahren · Bundesoberbehörden · EudraCT-Datenbank

Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen

Meldeverpflichtungen gegenüber der Bundesoberbehörde nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) sowie der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)

- ▼ WER ist meldepflichtig?
- ▼ WAS ist meldepflichtig?
- ▼ WANN ist zu melden?
- ▼ WIE ist zu melden?

WER ist meldepflichtig?

- Inhaber der Zulassung oder Registrierung (nach § 63b AMG)
- Pharmazeutische Unternehmer (nach § 63b AMG)
- Antragsteller (nach § 63b AMG)
- Sponsor der klinischen Prüfung (nach § 13 GCP-V)

Anmerkung: Inhaber der Zulassung, pharmazeutische Unternehmer oder Antragsteller, die gleichzeitig Sponsor einer klinischen Prüfung sind, haben somit Meldeverpflichtungen sowohl nach AMG als auch nach GCP-Verordnung.

WANN ist zu melden?

Meldefristen:

Grundsätzlich müssen alle Meldungen unverzüglich nach Bekanntwerden, spätestens innerhalb von 15 Kalendertagen erfolgen.

Bei Todesfällen oder lebensbedrohlichen Reaktionen hat die Meldung unverzüglich nach Bekanntwerden, spätestens innerhalb von 7 Kalendertagen durch den Sponsor zu erfolgen. Die Meldungen zusätzlicher relevanter Daten müssen spätestens innerhalb von weiteren 8 Kalendertagen nachgereicht werden.

 **nach oben**

WIE ist zu melden?

Alle SUSARs aus verblindeten Studien müssen entblindet gemeldet werden.

Die Meldung sollte elektronisch (im E2B-Format und kodiert in MedDRA) oder mittels international üblichen Formularen (CIOMS I) erfolgen. Nähere Hinweise bezüglich der elektronischen Meldeverpflichtung ist in der Verordnung über die elektronische Anzeige von Nebenwirkungen bei Arzneimitteln (AMG-Anzeigeverordnung – AMG-AV) vom 12.9.2005 geregelt (veröffentlicht im Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 58, 19.09.2005, siehe unter Rechtliches).

Weitere Informationen:

[☞ Informationen zu den unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer klinischen Studie mit der Prüfsubstanz TGN1412 in Großbritannien](#)

WAS ist meldepflichtig?

Folgende Tabelle zeigt, welche schwerwiegenden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (SSAR) aus klinischen Studien in Abhängigkeit vom Ort des Auftretens und von der Klassifizierung als „erwartet“ (SESAR) oder „unerwartet“ (SUSAR) (gemäß Investigator brochure, IB, bzw. Fachinformation) der Bundesoberbehörde gemeldet werden müssen:

Meldender	Ort des Auftretens		
	Deutschland	EU-Ausland (europ. Wirtschaftsraum)	Außer-EU-Ausland
Zulassungsinhaber, Pharmazeutischer Unternehmer	SUSAR SESAR		SUSAR
Antragsteller	SUSAR SESAR		SUSAR
Sponsor	SUSAR	SUSAR	SUSAR

Klinische Studien

**Zur Erkennung von seltenen
(1:1000 bis 1: 10.000)**

**und sehr seltenen unerwünschten
Wirkungen (UAW)**

(seltener als 1:10.000)

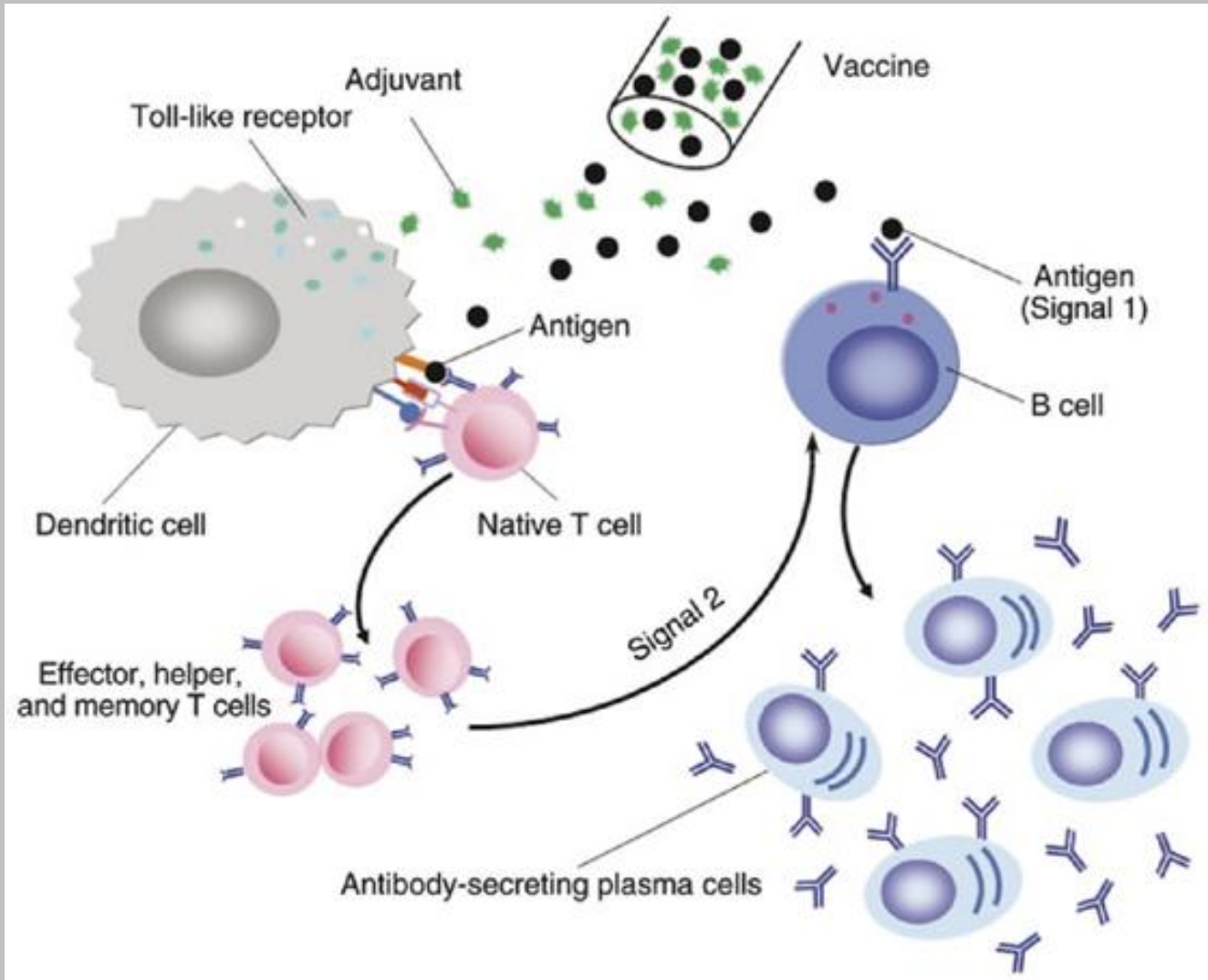
**sind klinische Studien wegen ihrer zu
geringen Zahl von Probanden nicht
geeignet !**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cervarix[®] Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18] (rekombinant, adjuvantiert, adsorbiert)

Adjuvantien als Vermittler unerwünschter Wirkungen ?



2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

L1-Protein^{2, 3, 4} vom humanen
Papillomvirus¹-Typ 16 20 Mikrogramm

L1-Protein^{2, 3, 4} vom humanen
Papillomvirus¹-Typ 18 20 Mikrogramm

1 Humanes Papillomvirus = HPV

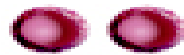
2 Adjuvantiert mit AS04, das enthält:
3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl-
lipid A (MPL)³ 50 Mikrogramm

3 Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminium-
hydroxid (Al(OH)₃)
Gesamt: 0,5 Milligramm Al³⁺

4 L1-Protein in Form von nicht-infektiösen,
virusähnlichen Partikeln (VLPs⁵), herge-
stellt mittels rekombinanter DNA-Techno-
logie unter Verwendung eines Baculovi-
rus-Expressionssystems, für das Hi-5
Rix4446-Zellen, die aus *Trichoplusia ni*
gewonnen werden, verwendet werden.

Neue Adjuvantien

Das Adjuvans-System 04 (AS04) ist der patentierte Wirkverstärker von GSK.



leere Virushüllen
VLP 16 und 18



AS04
(Adjuvans-System 04)

Aluminiumhydroxid plus MPL
= kraftvolle Immunstimulation



Cervarix

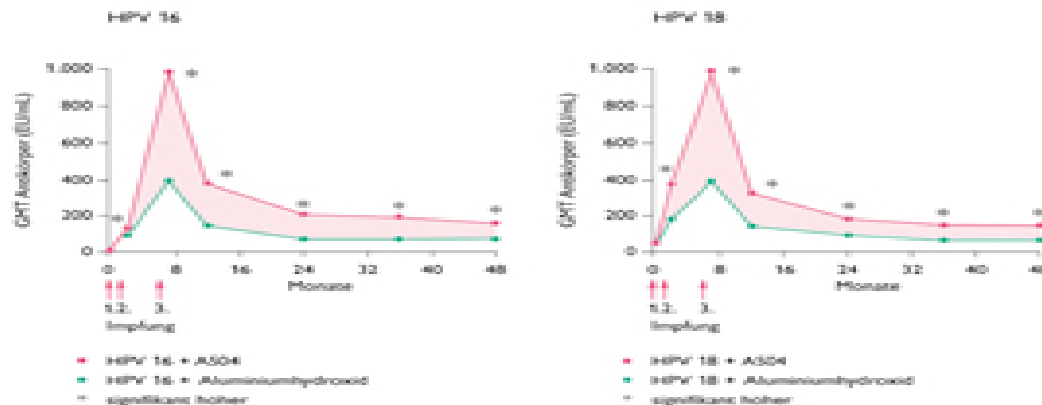


langanhaltender und breiter Schutz
gegen Zervixkarzinom und Vorstufen



Die innovative Zusammensetzung von Cervarix[®] bewirkt eine kraftvolle Immunstimulation¹

Cervarix[®] mit dem Adjuvans-System 04 zeigt höhere Antikörperkonzentrationen als der GSK-Impfstoff, wenn er nur Aluminiumhydroxid enthalten würde



★ Performing your original search, *Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA.: Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. Nature. 2008 Jun 19;453(7198):1122-6., 2008*, in PubMed will retrieve [2 records](#).

Nature. 2008 Jun 19;453(7198):1122-6. Epub 2008 May 21.

Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants.

Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA.

Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520, USA.

Abstract

Aluminium adjuvants, typically referred to as 'alum', are the most commonly used adjuvants in human and animal vaccines worldwide, yet the mechanism underlying the stimulation of the immune system by alum remains unknown. Toll-like receptors are critical in sensing infections and are therefore common targets of various adjuvants used in immunological studies. Although alum is known to induce the production of proinflammatory cytokines in vitro, it has been repeatedly demonstrated that alum does not require intact Toll-like receptor signalling to activate the immune system. Here we show that aluminium adjuvants activate an intracellular innate immune response system called the Nalp3 (also known as cryopyrin, CIAS1 or NLRP3) inflammasome. Production of the pro-inflammatory cytokines interleukin-1beta and interleukin-18 by macrophages in response to alum in vitro required intact inflammasome signalling. Furthermore, in vivo, mice deficient in Nalp3, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) or caspase-1 failed to mount a significant antibody response to an antigen administered with aluminium adjuvants, whereas the response to complete Freund's adjuvant remained intact. We identify the Nalp3 inflammasome as a crucial element in the adjuvant effect of aluminium adjuvants; in addition, we show that the innate inflammasome pathway can direct a humoral adaptive immune response. This is likely to affect how we design effective, but safe, adjuvants in the future.

Plazebokontrollierte Studien

Als „Plazebo“ wurde in allen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Gardasil der Impfstoff ohne die antigenen Bestandteile verwendet.

Das heisst : Aluminiumhydroxid – Adjuvans in Lösung.

Bei allen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Cervarix wurde der zugelassene Hepatitis A-Impfstoff „Havrix“ verwendet, der ebenfalls Aluminiumhydroxid-Adjuvans enthält.

Als „Null“ bzw. Plazeboniveau für die unerwünschten Wirkungen wird also Aluminiumhydroxid-Adjuvans verwendet, das bei den vielen immunologischen Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle spielt.

New Onset of Autoimmune Disease (NOAD)

Overall, the reporting rates of NOAD were low and no cluster of events has been detected in any treatment group. The most frequently reported events were related to thyroid disease as would be expected based on the background incidence rates of thyroid disease in young female population. No clear difference in the reported rates of thyroid disease between treatment groups in any of the follow-up periods has been observed to date. No cluster in terms of either time to onset of AEs and number of doses has been observed. The other events were kept blinded as most of these events have been reported only once. The low frequency of autoimmune diseases constitutes a limitation of their assessment in the clinical program. Therefore, they will be further evaluated in ongoing and the planned post-licensure activities.

Seven cases of neurological disorders (five cases in the HPV group and two in the control group) have been identified. These cases appear to be isolated events. Final diagnoses are unclear for 3 cases. The time to onset varies between 9 days to 7 months. Thus, no cluster in terms of either time to onset of AEs and number of doses has been observed. Considering the safety database and the age of the target population, the adverse events might be explained just by chance. The cases do not indicate an increased risk for demyelinating disease or nerve disorders. Autoimmune diseases including demyelinating neurological diseases as well as neurological diseases are addressed in the RMP.

Wie werden Erkenntnisse über die Art und die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen von Impfungen gesammelt?

Vor der Zulassung durch experimentelle („präklinische“) und klinische Studien.

Nach der Zulassung durch die Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Wie wird gemeldet?

- Meldung mittels Meldebogen (Bögen als pdf auf der Website des PEI (www.pei.de))
- Online – Meldung über 4 Eingabemasken auf der Website des PEI
- Die Verdachtsfallmeldung wird nicht vergütet.

Die Impfleistung des Arztes

- Informationen über den Nutzen der Impfung und die zu verhütende Krankheit,
 - Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen,
 - Erhebung der Anamnese und der Impfanamnese einschließlich der Befragung über das Vorliegen möglicher Kontraindikationen,
 - Feststellen der aktuellen Befindlichkeit zum Ausschluss akuter Erkrankungen,
 - Empfehlungen über Verhaltensmaßnahmen im Anschluss an die Impfung,
 - Aufklärung über Beginn und Dauer der Schutzwirkung,
 - Hinweise zu Auffrischimpfungen,
 - Dokumentation der Impfung im Impfausweis bzw. Ausstellen einer Impfbescheinigung
- **(Zitiert aus der aktuellen STIKO-Empfehlung).**

Aufklärungspflicht

- Aufgeklärt werden muss über alle Risiken, die mit der Impfung „typischerweise“ verbunden sind, auch über sehr seltene „typische“ Risiken ! (BGH)
- Unzureichende Aufklärung kann zum Unterbleiben einer Verdachtsfallmeldung führen.

Was passiert mit der Fallmeldung?

- Eingabe in die PEI-Datenbank (öffentlich zugänglich seit 2007 für Fälle seit 2001, allerdings ohne die Bewertung).
- Kausalitätsbewertung nach den Kriterien der WHO.
- Erkennen von Risikosignalen.
- Weiterleiten an die EMA in London.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

About the Agency

The European Medicines Agency is a decentralised body of the European Union, located in London.

[Find out more about what we do](#)



Die WHO-Bewertungskriterien des Einzelfalles:

Gesichert (certain): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen in Frage kommen. Des Weiteren muss die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionsversuch nicht zwangsläufig gefordert wird, in der Regel aber vorhanden sein sollte.

Wahrscheinlich (probable / likely): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als wahrscheinliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und die aufgetretene Symptomatik wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reexpositionsversuch nicht gefordert wird.

Möglich (possible): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als mögliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt aber auch andere Ursachen wie koinzidierende Erkrankungen oder Medikamente in Frage kommen.

Unwahrscheinlich (unlikely): ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als unwahrscheinliche UAW, wenn eine zweifelhafte zeitliche Korrelation besteht und insgesamt mehr Aspekte gegen einen Kausalzusammenhang sprechen.

Unvollständig (conditional / unclassified): die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.

Nicht zu beurteilen (unassessible / unclassifiable): die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, keine weiteren Daten sind zu erwarten.

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -
Gesundheitsschutz 2007 · 50:1404–1417
DOI 10.1007/s00103-007-0368-6
Online publiziert: 7. November 2007
© Springer Medizin Verlag 2007

K. Weißer¹ · C. Meyer² · D. Petzold¹ · D. Mentzer¹ · B. Keller-Stanislawski¹
¹ Paul-Ehrlich-Institut, Langen, BRD · ² Geschäftsstelle Ständige Impfkommission am
Robert Koch-Institut, Berlin, BRD

Verdachtsfälle von Impf- komplikationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Neben- wirkungen (von Impfstoffen) nach dem Arzneimittel- gesetz vom 1. 1. 2004 bis zum 31. 12. 2005

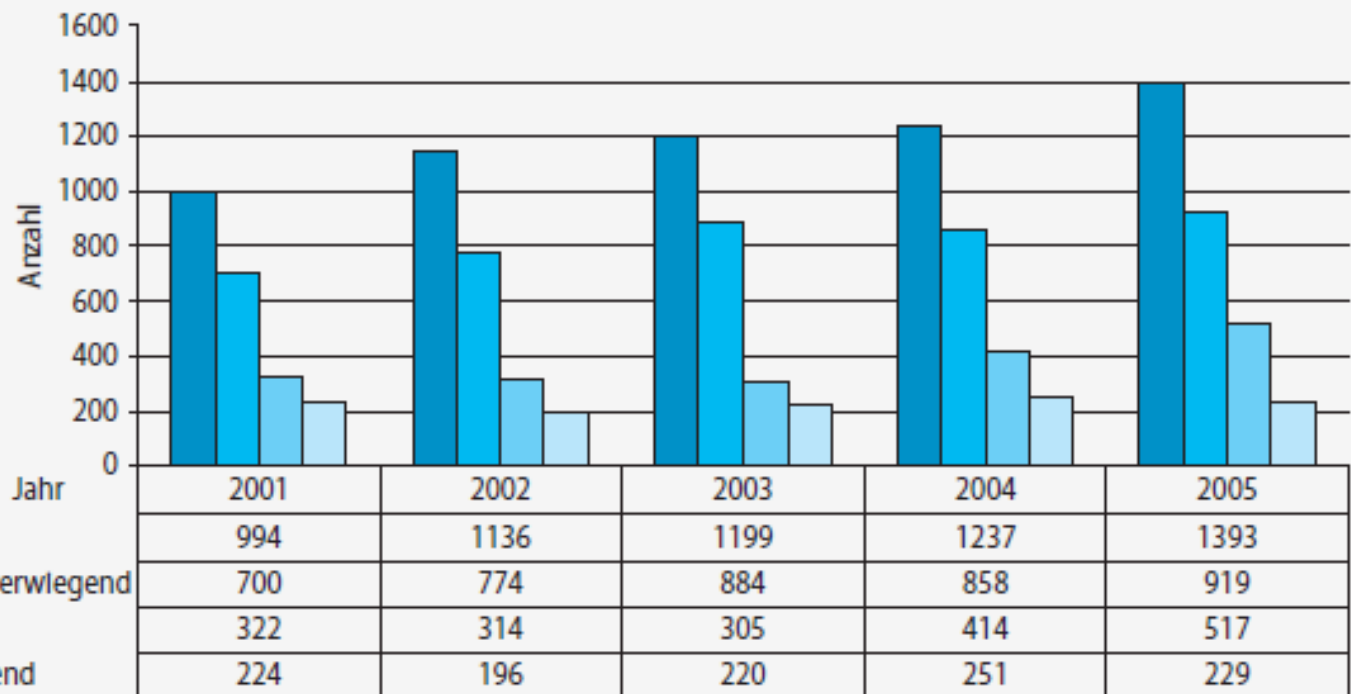


Abb. 1 ▲ Zahl der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen 2001–2005

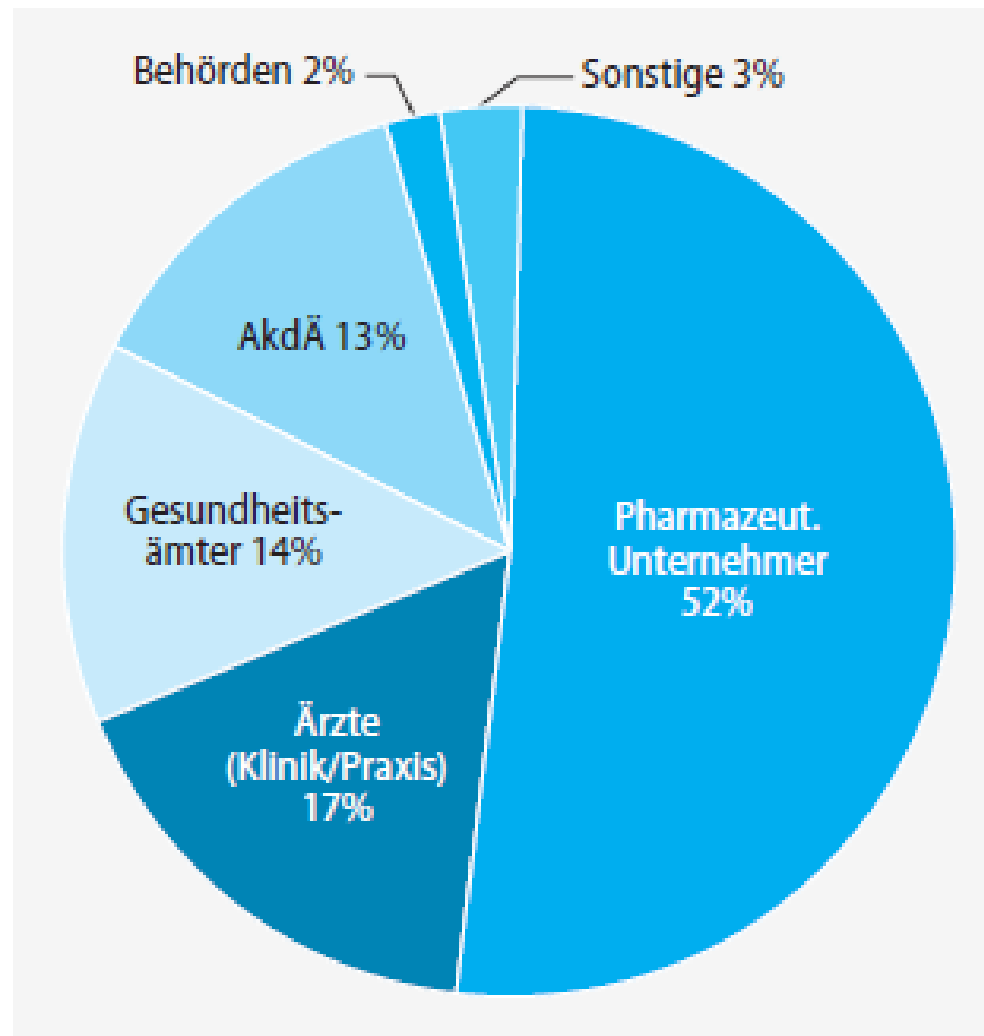


Abb. 2 ▲ Meldequellen 2005

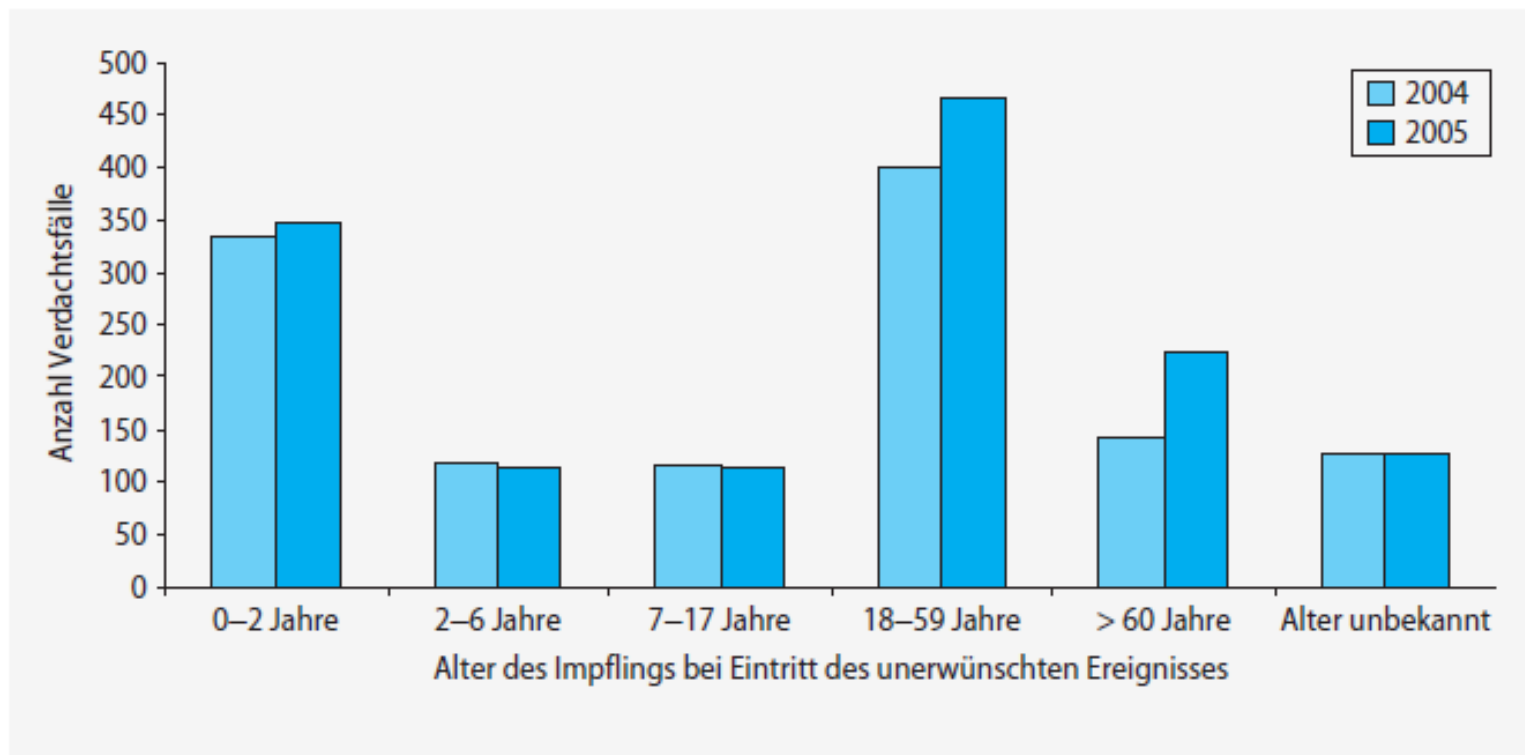


Abb. 3 ▲ Altersverteilung der Verdachtsfälle 2004 und 2005

Tabelle 1

Ausgang der unerwünschten Ereignisse 2004 und 2005

Ausgang der gemeldeten Ereignisse	2004		2005	
	Gesamt	IfSG	Gesamt	IfSG
	%	%	%	%
Wiederhergestellt (Restitutio ad integrum)	48,5	48,9	49,2	53,0
Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vollständig wiederhergestellt (inkl. Besserung der Beschwerden)	24,2	28,1	22,3	24,7
Unbekannt	22,3	16,1	25,6	18,1
Bleibender Schaden ^a	1,2	1,9	1,3	1,3
Tod ^b	3,8	4,9	1,6	2,9

^a Anzahl Patienten n=30 (2004) bzw. n=34 (2005); ^b Anzahl Patienten n=35 (2004) bzw. n=23 (2005)

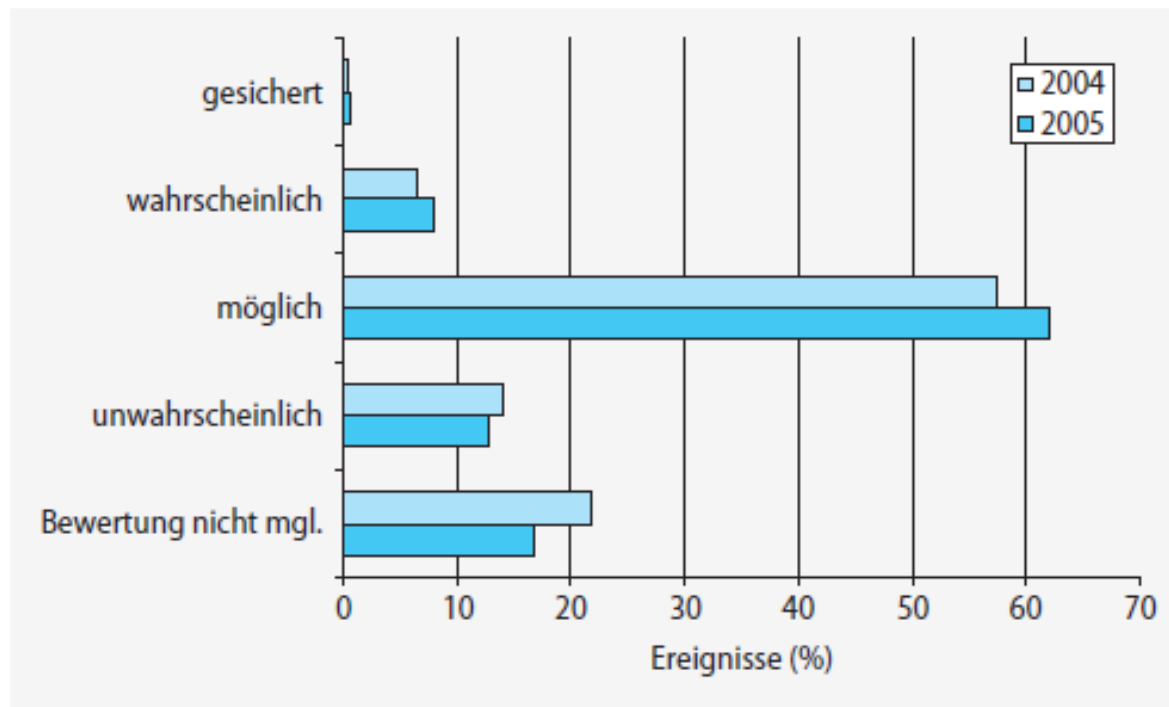


Abb. 4 ◀ **Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen Impfung und unerwünschtem Ereignis durch das PEI**

Nasalflu Berna: intranasaler, inaktivierter Grippeimpfstoff

G. Eich^a, S. Krähenbühl^b, U. Flückiger^a

Preisvergleich mit anderen Methoden für gleiche Indikation

Nasalflu Berna	Fr. 63.20 ¹
Inflexal Berna V	Fr. 18.45 ²
Influvac plus	Fr. 18.45 ²
Influvac	Fr. 16.35 ²
Fluarix	Fr. 16.30 ²
Mutagrip	Fr. 16.35 ²

¹ empfohlener Publikumspreis 2000

² Publikumspreis gemäss Spezialitätenliste 2000

Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland.

Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, Spyr C, Steffen R.

Division of Communicable Diseases, World Health Organization Collaborating Centre for Travellers' Health, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland.
muetsch@ifspm.unizh.ch

Comment in:

N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):860-1.

Abstract

BACKGROUND: After the introduction of an inactivated intranasal influenza vaccine that was used only in Switzerland, 46 cases of Bell's palsy were reported.

METHODS: We conducted a matched case-control study and a case-series analysis. All primary care physicians, ear, nose, and throat specialists, and neurologists in German-speaking regions of Switzerland were requested to identify cases of Bell's palsy diagnosed in adults between October 1, 2000, and April 30, 2001. Each physician was invited to select three control patients for each patient with Bell's palsy, with matching according to age, date of the clinic visit, and physician. Vaccination information was provided by the physicians.

RESULTS: A total of 773 patients with Bell's palsy were identified. Of the 412 (53.3 percent) who could be evaluated, 250 (60.7 percent) were enrolled and matched with 722 control patients; the other 162 patients had no controls. In the case-control study, we found that 68 patients with Bell's palsy (27.2 percent) and 8 controls (1.1 percent) had received the intranasal vaccine ($P < 0.001$). In contrast to parenteral vaccines, the intranasal vaccine significantly increased the risk of Bell's palsy (adjusted odds ratio, 84.0; 95 percent confidence interval, 20.1 to 351.9). Even according to conservative assumptions, the relative risk of Bell's palsy was estimated to be 19 times the risk in the controls, corresponding to 13 excess cases per 10,000 vaccinees within 1 to 91 days after vaccination. In the case-series analysis, the period of highest risk was 31 to 60 days after vaccination.

CONCLUSIONS: This study suggests a strong association between the inactivated intranasal influenza vaccine used in Switzerland and Bell's palsy. This vaccine is no longer in clinical use.



**Deutsche Akademie
für Kinder- und
Jugendmedizin e.V.**

Dachverband der
pädiatrischen Gesellschaften

„Unerklärte Fälle von plötzlichem Kindstod kurz nach hexavalenter Impfung“ (Zinka et al, Vaccine, 09.03.2005): Zusammenfassung des Originalartikels und Stellungnahme

Im Oktober 2000 wurden in der Europäischen Union in einem zentralen Zulassungsverfahren über die "European Agency for Evaluation of Medicinal Products" (EMA) zwei hexavalente Kombinationsimpfstoffe zugelassen (Hexavac®, Sanofi Pasteur MSD und Infanrix hexa®, Glaxo SmithKline Biologicals). Sie schützen vor Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Infektionen durch Haemophilus influenzae Typ b sowie Hepatitis B.

Bis zum 31. März 2003 waren 5 Todesfälle (4 aus Deutschland, 1 aus Österreich) gemeldet worden, die in engem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe eines hexavalenten Impfstoffes auftraten. Da von einem zeitlichen - und nicht kausalen - Zusammenhang ausgegangen wurde, hielt die EMA in mehreren Stellungnahmen an der Zulassung beider hexavalenten Impfstoffe fest. Die "Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen" der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DAKJ) nahm dazu damals ebenfalls Stellung und empfahl die fortgesetzte Verwendung von hexavalenten Impfstoffen (1).

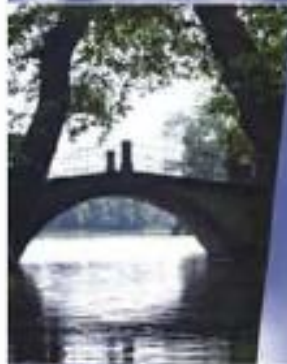
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Leserbrief von Zinka *et al.* Sachfehler und auch Verfahrensfehler aufweist. Die Untersuchungsergebnisse wurden nicht wissenschaftlich korrekt mitgeteilt. Deswegen sind auch die Folgerungen über eine mögliche Gefährdung durch hexavalente Impfstoffe auf der Grundlage der vorgelegten Ergebnisse nicht glaubhaft und nachvollziehbar.

Es ist bekannt, dass kein Impfstoff zu 100% sicher und effektiv sein kann. Deswegen ist die Meldung und genaue Untersuchung von "Adverse Events" (AE) nach Impfungen von großer Bedeutung und muss sehr ernst genommen werden. Alle bisher durchgeführten Studien, die einem hohen wissenschaftlichen Anspruch genügen, zeigen eine große Sicherheit und Effektivität von hexavalenten Impfstoffen.

Unbeschadet dessen hat eine kürzlich publizierte Untersuchung von Prof. Dr. med. R. von Kries und Kollegen für einen der beiden hexavalenten Impfstoffe (Hexavac®) ein "Signal" für einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfung im 2. *Lebensjahr* (nicht aber im 1. Lebensjahr!) und plötzlichem Tod ergeben (6): binnen 24 Stunden nach der 4. Impfdosis im 2. Lebensjahr kam es zu 2 Todesfällen bei nach statistischer Wahrscheinlichkeit erwartet 0,06 Fällen, binnen 48 Stunden waren es 3 Fälle (erwartet 0,13). Als Konsequenz aus dieser Beobachtung wurde vom Robert Koch-Institut kürzlich eine prospektive Untersuchung begonnen, um einen eventuellen kausalen Zusammenhang zu verifizieren.

Die TOKEN-Studie

ROBERT KOCH INSTITUT



Studie über Todesfälle
bei Kindern im
2. bis 24. Lebensmonat

Die TOKEN-Studie

Das Robert Koch-Institut (RKI) führt unter dem Namen "TOKEN-Studie" seit Beginn des dritten Quartals 2005 eine Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. – 24. Lebensmonat durch. Diese Untersuchung soll bisher unbekannte Risikofaktoren für einen frühen Tod erkennen (z. B. bestimmte Lebensumstände, problematische Schwangerschafts- und Geburtsverläufe, Erkrankungen, medizinische bzw. medikamentöse Behandlungen einschließlich Impfungen).

Die Studie wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) inhaltlich und finanziell gefördert. An der Finanzierung sind zusätzlich die beiden pharmazeutischen Firmen Sanofi Pasteur MSD und GlaxoSmithKline Biologicals beteiligt. Die Planung und Durchführung der Studie wird von einem hierzu berufenen international besetzten, interdisziplinären Wissenschaftlichen Beirat begleitet.

Wissenschaftlicher Beirat der TOKEN-Studie

Die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates der TOKEN-Studie sind:

- Prof. Dr. Christian F. **Poets** (Vorsitzender)
Professor und Ärztlicher Direktor für Neonatologie
Universitäts-Kinderklinik Tübingen
- Prof. Dr. Ulrich **Heininger** (stellvertretender Vorsitzender)
Abteilung für Pädiatrische Infektiologie und Vakzinologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
- Prof. Dr. Daniel **Brasseur**
Professor of Nutrition in Health and Disease at the Faculty of Medicine Brüssel
Vorsitzender des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)
- Dr. Jan **Leidel**
Gesundheitsamt Köln
- Prof. Dr. Elizabeth **Miller**
Head of the Immunisation Division
Public Health Laboratory Service
Communicable Disease Surveillance Centre
London
- Prof. em. Dr. Ingeborg **Röse**
ehem. Institut für Pathologie
Universität Magdeburg
- Prof. Dr. Torleiv O. **Rognum**
Institute of Forensic Medicine
University of Oslo
- Dr. Martin **Terhardt**
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Ratingen



European Medicines Agency
Press office

London, 20 September 2005
Doc. Ref. EMEA/297369/2005

PRESS RELEASE

European Medicines Agency recommends suspension of Hexavac

The European Medicines Agency (EMA) is recommending as a precautionary measure the suspension of the marketing authorisation for Hexavac due to concerns about the long-term protection against hepatitis B. Hexavac is a vaccine for infants and children against diphtheria, tetanus, whooping cough (pertussis), hepatitis B virus, polio virus and *Haemophilus influenzae* type b.

The recommendation was made by the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at its meeting of 12-15 September 2005 following identification of a decreased immunogenicity (the ability of a vaccine to stimulate an immune response) of the hepatitis B component. This is supposed to be due to variability in the production process for the vaccine's hepatitis B component that could lead to a decreased long-term protection against hepatitis B.

This concern does not affect the protection against diphtheria, tetanus, whooping cough, polio and *Haemophilus influenzae* type b.

Marktrücknahme des 6fach-Impfstoffs HEXAVAC: Was sind die wahren Hintergründe?

Der 6fach-Impfstoff HEXAVAC wurde auf Veranlassung der europäischen Zulassungsbehörde EMEA vom Hersteller am 20. Sept. 2005 völlig überraschend vom Markt genommen. Offizielle Begründung: Es habe sich herausgestellt, dass Zweifel an der Langzeit-Wirksamkeit der Hepatitis B Komponente bestünden. Der Impfstoff, so beteuern Hersteller und zuständige Behörden mehrfach, sei sicher.

Dieses Infoblatt finden Sie als PDF-Datei auf der Webseite:

<http://www.impf-report.de/infoblatt>

V.i.S.d.P.: Impfaufklärung e.V., Flachsstraße 3, D-86179 Augsburg, <http://www.impfaufklaerung.de>
Stand 23. Sept. 2005 Kopieren und Verteilen ausdrücklich erwünscht.

Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Meldungen von Narkolepsie nach Pandemrix-Impfung in Schweden und Finnland

Alle Informationen des PEI zum Thema: www.pei.de/schweinegrippe

- ▼ [Meldungen zu Narkolepsie](#)
- ▼ [Symptomatik der Narkolepsie](#)
- ▼ [Ursache der Narkolepsie](#)
- ▼ [Aktuelle Impfeempfehlung in Deutschland](#)
- ▼ [Literatur](#)


Meldungen zu Narkolepsie

Die schwedische Arzneimittelbehörde (MPA) hat am 18.08.2010 darüber informiert, dass sechs Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 – 16 Jahren im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Pandemrix gemeldet wurden. Dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist bis heute kein Fall einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix berichtet worden.

Weitere Informationen:

- ↗ [European Medicines Agency starts review of Pandemrix](#)
- ↗ [Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Narkolepsie](#)

Erstellt: 23.08.2010 Aktualisiert: 27.08.2010

 nach oben

 [Seite drucken](#)  [Seite empfehlen](#)


In Deutschland ist dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständiger Behörde bis heute kein Fall einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix berichtet worden. Es wurde lediglich ein Fall einer Kataplexie (plötzlicher beidseitiger Tonusverlust der Muskulatur) mit Müdigkeit bei einem 15 Jahre alten Mädchen berichtet. Erste Symptome traten ca. zwei Monate nach Impfung mit Pandemrix und der Impfung gegen humanes Papillomavirus (HPV) auf. Kataplexie kann auch Symptom einer Narkolepsie sein. Laut Angaben des meldenden Neurologen wurde eine Narkolepsie ausgeschlossen, der Fall wird jedoch erneut geprüft.

Dem PEI sind in den vergangenen Jahren isolierte Verdachtsfälle einer Narkolepsie nach anderen Impfstoffen berichtet worden. Zwei Fälle aus den Jahren 2004 und 2006 betrafen Kinder im Alter von acht und 13 Jahren, die FSME-Impfungen erhalten hatten. Beim dritten Fall handelte es sich um eine 48 Jahre alte Frau nach Tollwutimpfung. Zu beachten ist, dass aus der zeitlichen Assoziation von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht automatisch auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen werden kann.

Weitere Informationen:

- [European Medicines Agency starts review of Pandemrix](#)
- [Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Narkolepsie](#)

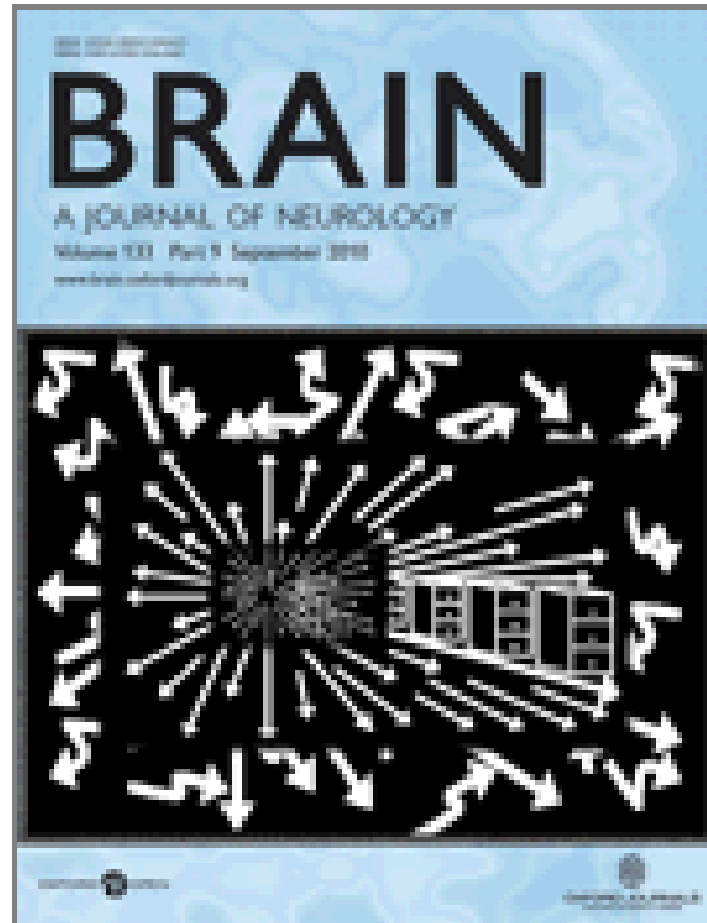
Erstellt: 23.08.2010 Aktualisiert: 27.08.2010

 nach oben

 [Seite drucken](#)  [Seite empfehlen](#)

Current Issue

September 2010 133 (9)



Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? ⇒

Adriano Fontana¹, Heidemarie Gast², Walter Reith³, Mike Recher¹,
Thomas Birchler¹ and Claudio L. Bassetti⁴

+ Author Affiliations

Correspondence to: Adriano Fontana, Institute of Experimental Immunology, University Hospital Zurich, Haldeliweg 4, CH 8044 Zurich, Switzerland E-mail: adriano.fontana@usz.ch

Received November 30, 2009.

Revision received March 23, 2010.

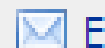
Accepted March 23, 2010.

Summary

Human narcolepsy with cataplexy is a neurological disorder, which develops due to a deficiency in hypocretin producing neurons in the hypothalamus. There is a strong association with human leucocyte antigens HLA-DR2 and HLA-DQB1*0602. The disease typically starts in adolescence. Recent developments in narcolepsy research support the hypothesis of narcolepsy being an immune-mediated disease. Narcolepsy is associated with polymorphisms of the genes encoding T cell receptor alpha chain, tumour necrosis factor alpha and tumour necrosis factor receptor II. Moreover the rate of streptococcal infection is increased at onset of narcolepsy. The hallmarks of anti-self reactions in the tissue—namely upregulation of major histocompatibility antigens and lymphocyte infiltrates—are missing in the hypothalamus. These findings are questionable because they were obtained by analyses performed many years after onset of disease. In some patients with narcolepsy autoantibodies to Tribbles homolog 2, which is expressed by hypocretin neurons, have been detected recently. Immune-mediated destruction of hypocretin producing neurons may be mediated by microglia/macrophages that become activated either by autoantigen specific CD4⁺ T cells or superantigen stimulated CD8⁺ T cells, or independent of T cells by activation of DQB1*0602 signalling. Activation of microglia and macrophages may lead to the release of neurotoxic molecules such as quinolinic acid, which has been shown to cause selective destruction of hypocretin neurons in the hypothalamus.

Key words molecular mimicry • T cell receptor • sleep • cytokines

European Medicines Agency updates on the review of Pandemrix and reports of narcolepsy



Press release

European Medicines Agency updates on the review of Pandemrix and reports of narcolepsy

Available evidence does not confirm a link; more research needed

The European Medicines Agency's (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has reviewed all available data on the suspected link between narcolepsy and Pandemrix. The Committee concluded that the available evidence was insufficient to determine whether there is any link between Pandemrix and reports of narcolepsy, and that further studies were necessary to fully understand this issue.