

# **Immun gegen Fakten - Vertrauensmangel als Risiko**

**Hanspeter Spörri  
Publizist**

**Jan Bonhoeffer  
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)**

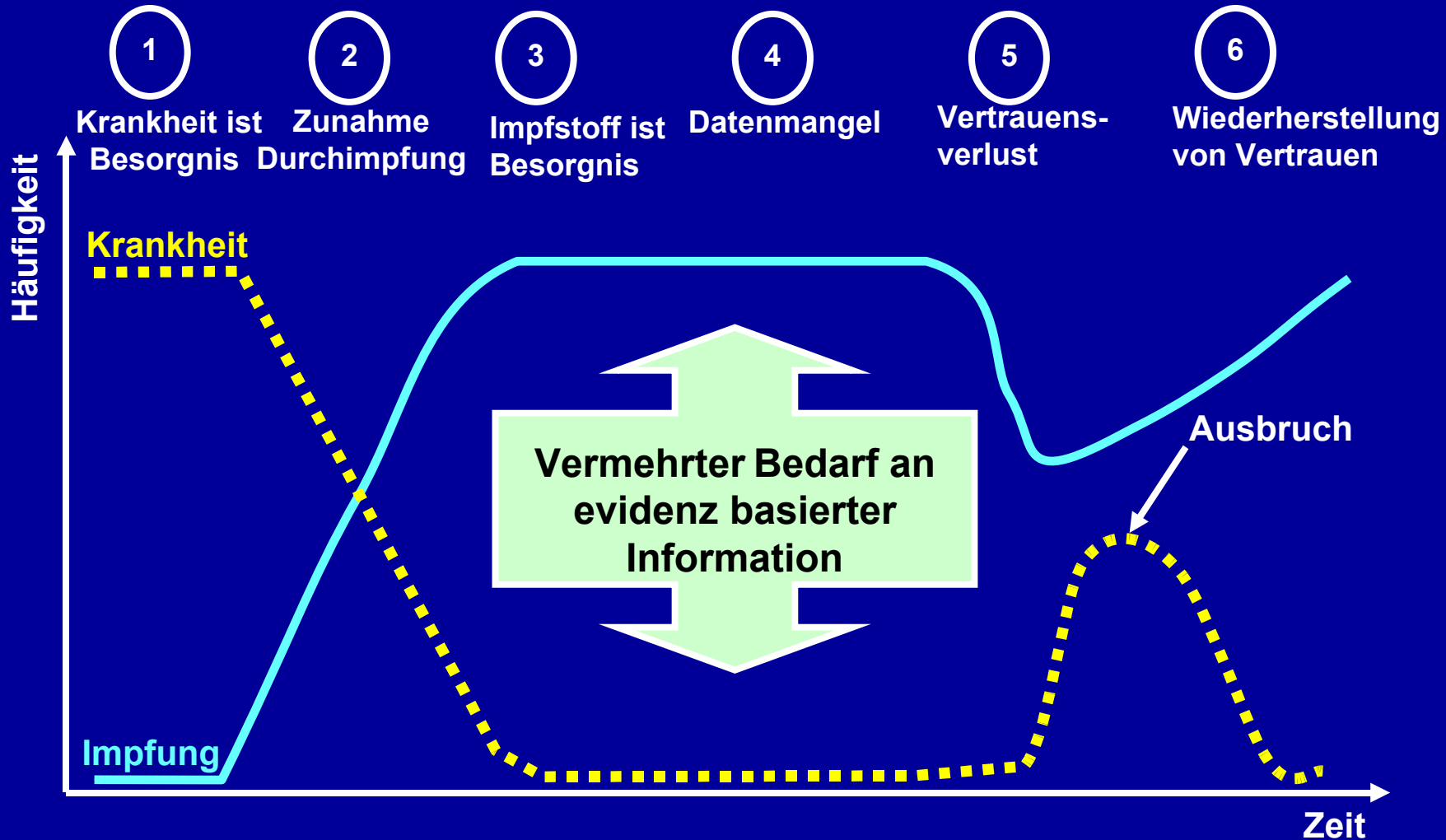
**13. St. Galler Infekttag  
28 Februar 2008**

# Impfstoffsicherheit wird wichtiger



*The Cow Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — 1800. — the Publication of J. and C. Smith, Trinity.*

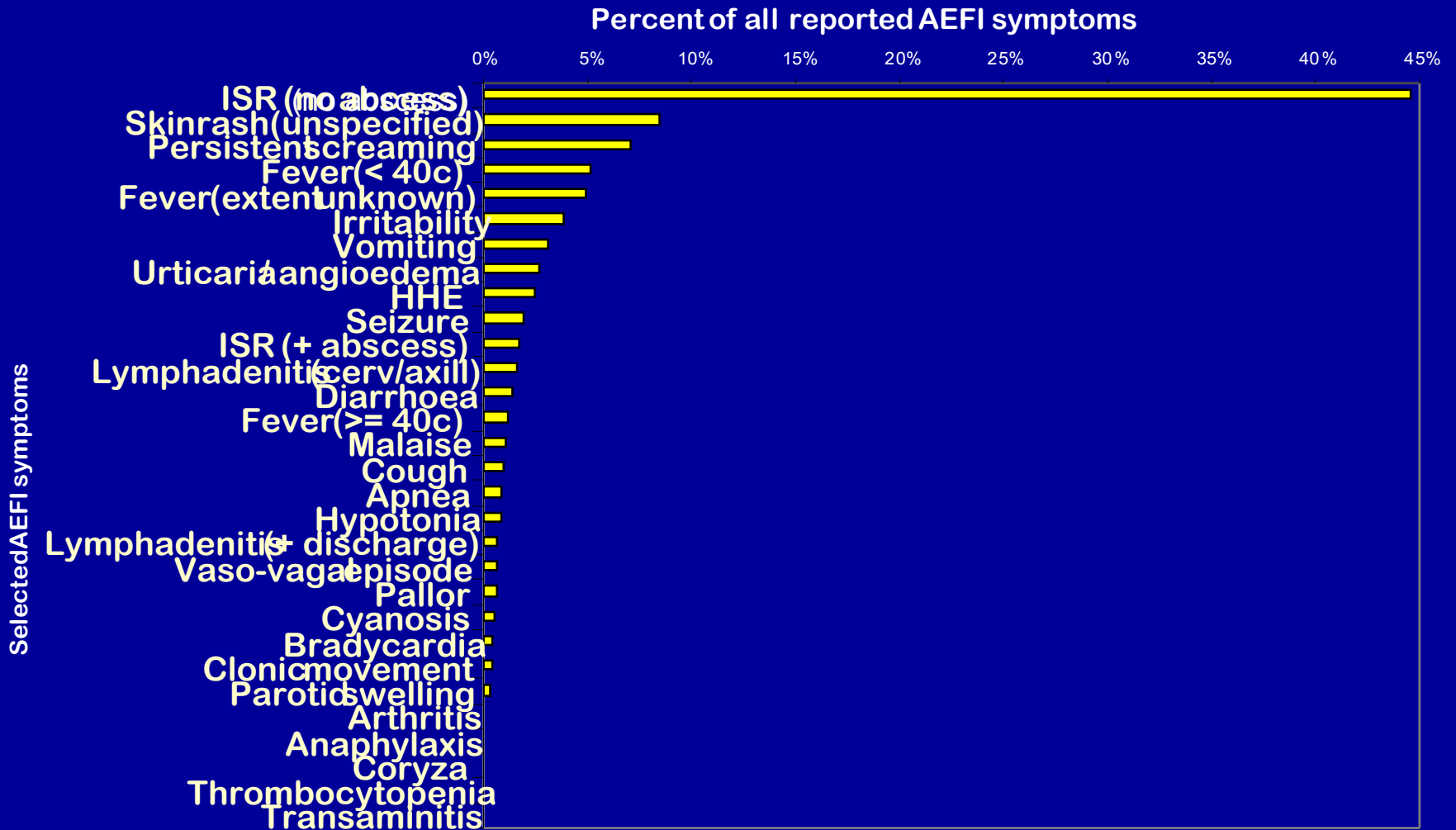
# Krankheit – Impfung – Nebenwirkung



# Meldungen in den USA von Krankheiten und Unerwünschten Ereignissen

	Vor Impfungen	2003	%Änderung
Diphtherie	175,885	1	-99.99%
Masern	503,282	42	-99.99%
Mumps	152,209	197	-99.87%
Pertussis	147,271	8,483	-94.24%
Polio (paralytisch)	16,316	0	-100.00%
Rubella	47,745	7	-99.99%
Congen. Rubella	823	0	-100.00%
Tetanus	1,314	14	-98.93%
H. <i>Influenzae</i> type b und typ unbekannt (< 5 yrs)	20,000	213	-98.94%
<b>∑ Erkrankungen</b>	<b>1,064,854</b>	<b>8957</b>	<b>-99%</b>
<b>∑ V.a. Nebenwirkung</b>	<b>0</b>	<b>8616</b>	<b>++</b>

# Meldungen unerwünschter Ereignisse South Australia, 1997-2003; n = 1,930



### About us

learn more about our collaboration

### Structure

look at our organization

### Process

examine our project  
distribution and procedures

### Working Groups

see how our working  
groups are organized

### Mission

The Brighton Collaboration is an international voluntary collaboration to facilitate the development, evaluation, and dissemination of high quality information about the safety of human vaccines.

### Primary aim

To develop globally accepted and implemented standardized case definitions of Adverse Events Following Immunization.

### Definitions & Guidelines

review definition format  
final definitions and  
progress of current work

### Communications

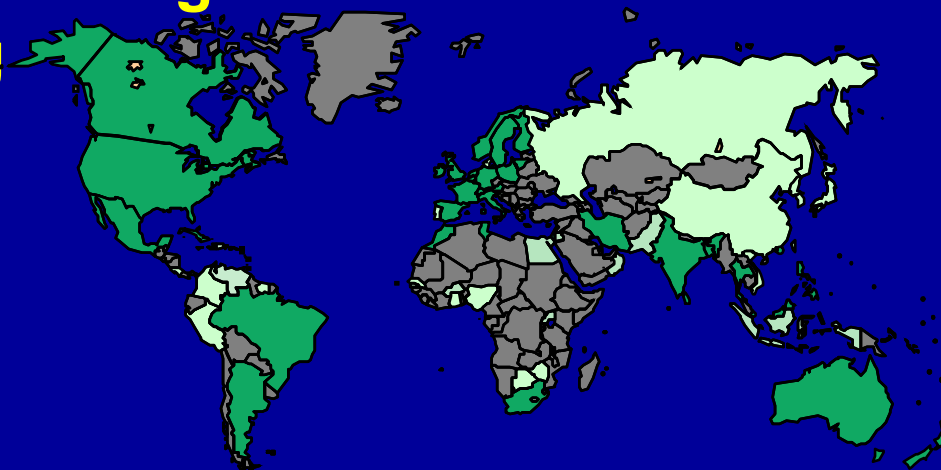
view our publications  
and presentations

### News

Read the latest news including the  
newsletters

[secretariat@brightoncollaboration.org](mailto:secretariat@brightoncollaboration.org)

<http://brightoncollaboration.org>



# Kriterien eines *Kausalen* Zusammenhangs

Zeitlich  $\neq$   
Kausalzusammenhang

Zeitlich + plausibel  $\neq$  Kausalzusammenhang

- |                              |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| ★ 1. Consistency             | 6. Biologic gradient     |
| ★ 2. Strength of association | 7. Coherence             |
| ★ 3. Specificity             | 8. Experimental evidence |
| ★ 4. Temporality             | 9. Analogy               |
| ★ 5. Biologic Plausibility   |                          |

Rothman KJ, Causation and causal inference. In: Rothman KJ and Greenland S. Modern Epidemiology. Lippincott 1998;7-28

Folb P. Am J Pub Health.2004.94:1926-31

# Nachweis einer Kausalität

- **Pathogenetischer Mechanismus**
  - Isolation des Impfvirus aus steriler Körperflüssigkeit
- **Berechnung des Relativen Risikos**
  - Randomisierte kontrollierte Studie
  - Ereignis in Exponierten vs Nicht-exponierten



# Information der Gesamten Vierfeldertafel Benötigt

		Unerw. Ereignis	
		ja	nein
Impfung(en)	ja	a	b
	nein	c	d

**Risk ratio**

$$\frac{a}{a+b} \div \frac{c}{c+d}$$

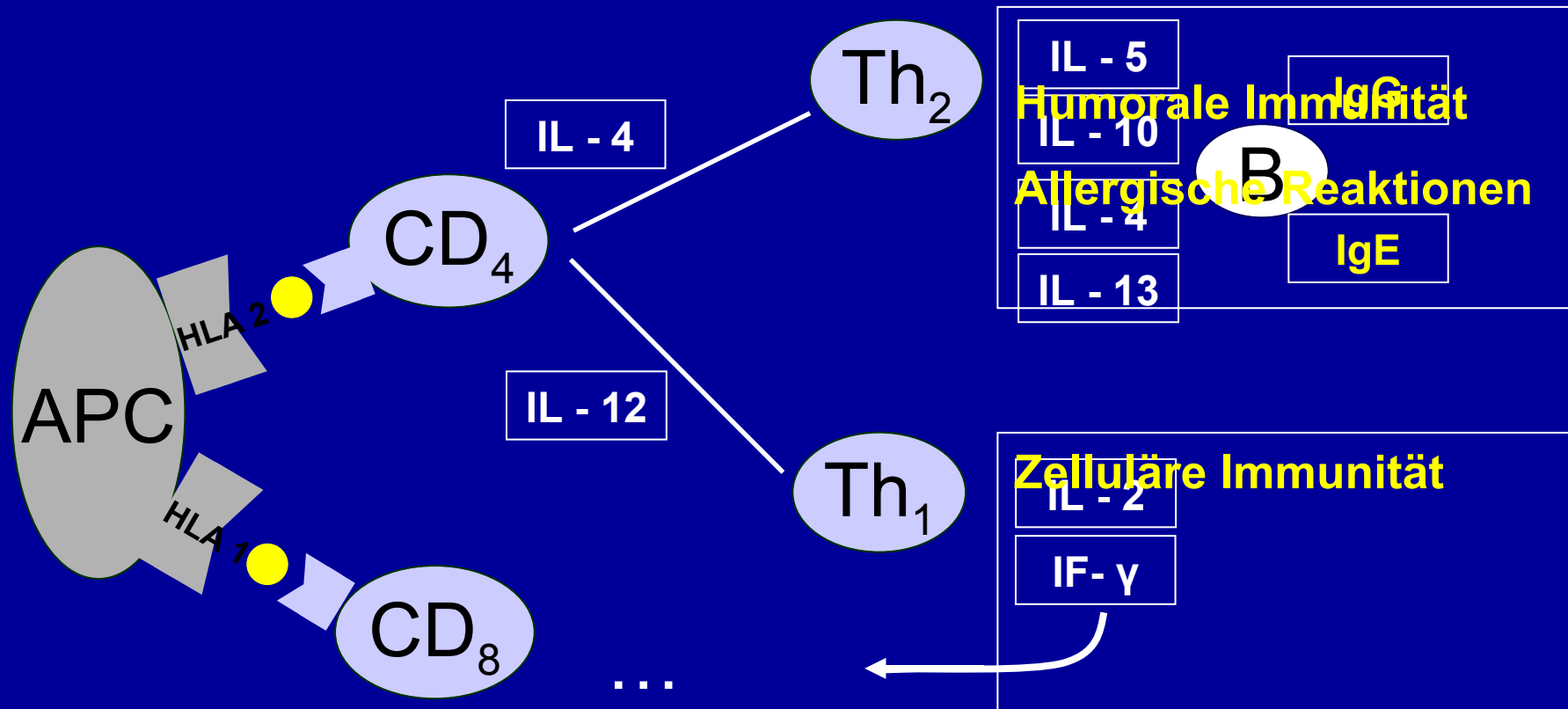
**Fallberichte und Fallserien = nur a**

**RCT, Kohorten, Fall-Kontroll = a+b+c+d**

# ***Keine Evidenz*** **für Kausale Beziehung zu Impfungen**

<u>Ereignis</u>	<u>Impfung</u>
Atopie	Mehrere
Autismus	MMR
M. Crohn	MMR
Chron. Arthritis	Rubella
Diabetes (IDDM)	Hib, Hep B
Enzephalopathie	Pertussis, Masern
Guillain-Barrée Syndrom	Influenza, Meningokokken
Invagination	Rotavirus (WC3,HRV)
Thiomersal	Mehrere
Macrophagic myofasciitis	Al - adjuvant
Multiple Sklerose	Hep B
Squalene toxicity	Anthrax, Influenza
SUD/SIDS	Mehrere

# Atopie



Differenzierung abhängig von:  
Antigen, Dosis, Appl., Co-stimulat., Genet. Faktoren, .....

# Atopie und Impfung

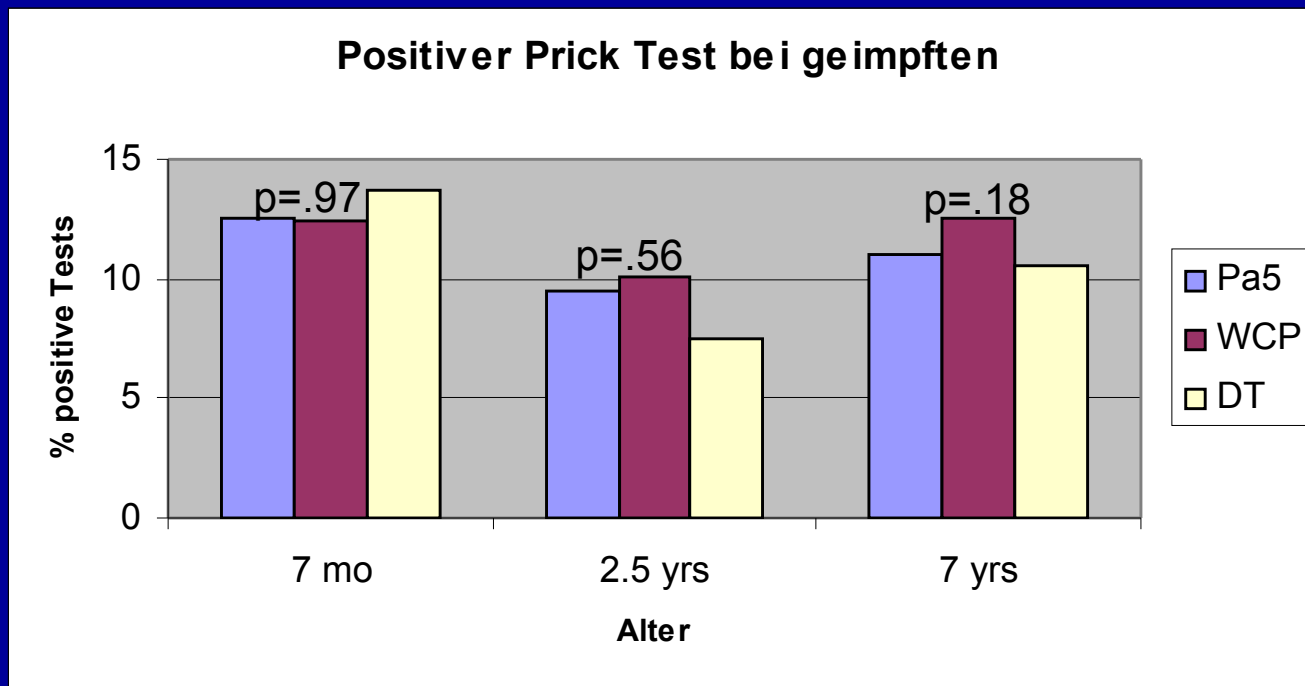
- Prävalenz 10-35%
- > 85% der Kinder sind geimpft
- Hygiene-Hypothese
  - Natürliche Infektionen schützen vor Atopie
  - Mikrobieller Druck: präferenzielle Th<sub>1</sub> Antwort
  - Impfungen vermindern mikrobiellen Druck

## Aber

- Impfungen verhindern die meisten Infektionen nicht
- Keinen Einfluss auf gastrointestinale Kolonisation
- Prävalenz unabhängig von Impfplanänderungen
- IgE spezifisch für Impfantigen

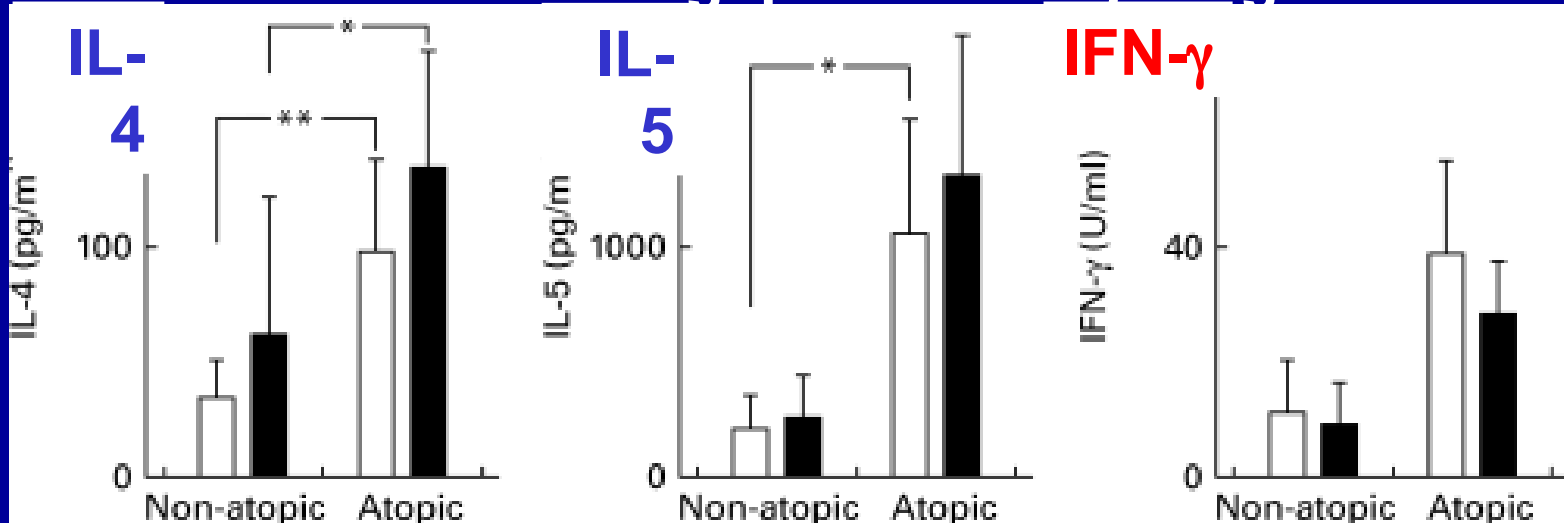
# Atopie und Impfung – Kein Zusammenhang

	Pa5		WCP		DT	P-value
	%	RR(95%CI)	%	RR(95%CI)	%	
<b>Prevalence</b>	<b>25</b>	<b>0.88 (0.6-1.3)</b>	<b>28</b>	<b>0.96 (0.6-1.4)</b>	<b>29</b>	<b>0.62</b>
<b>Incidence</b>	<b>34</b>	<b>0.96 (0.7-1.3)</b>	<b>37</b>	<b>1.05 (0.7-1.5)</b>	<b>36</b>	<b>0.89</b>



# Atopiker haben Stärkere Th2 Antwort Vor und Nach Impfung

Pa booster von DTPa geprimeten 5-jährigen



Antigen

IgG

IgE

PT

↑↑↑

↑↑

Katze

→

→

Birke

→

→

Eiweiss

→

→



**Keine Ausdehnung auf Umweltantigene**

# Atopiker haben mehr Infektionsfolgen

- N > 500.000, im Finnischen MMR Impfprogramm

Table 5. Prevalence and age adjusted prevalence ratio\* (APR) with 95% confidence interval (95% CI) of atopic manifestations according to upper respiratory infections (URI) among the six-year-olds

Number of URIs during the year preceding interview	Eczema		Rhinoconjunctivitis		Asthma	
	Prevalence % (n/N)	APR (95% CI)	Prevalence % (n/N)	APR (95% CI)	Prevalence % (n/N)	APR (95% CI)
0 <sup>†</sup>	12.0 1132/9416	1.0 (-)	4.9 462/9415	1.0 (-)	2.2 205/9421	1.0 (-)
1-4	14.6 1975/13571	1.21 1.13-1.30	7.9 1075/13554	1.62 (1.45-1.80)	3.9 529/13581	1.79 (1.53-2.10)
5+	22.9 134/585	2.13 1.82-2.50	18.8 110/584	3.84 (3.17-4.64)	12.9 76/589	5.93 (4.62-7.61)

\*Mantel-Haenszel weighted averaged over 11 age strata.

<sup>†</sup>Reference category.

# Autismus und MMR Impfung

- Inzidenz 5/10'000 (1-6/1000)
- 85% der Bevölkerung geimpft
- **Gastroenterologe beobachtet**
  - 12 Patienten mit M. Crohn: MMR erhalten
  - Einige Patienten mit M.Crohn wurden autistisch
  - Masernantigen in gastrointestinaler Mukosa
  - Kausale Beziehung postuliert



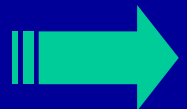
# In zahlreichen Studien nicht reproduzierbar

<u>Study</u>	<u>Year</u>	<u>Design</u>	<u>N</u>
Madsen	2002	Cohort	738
Taylor	2002	Case x-over	278
Farrington	2000	Self-matched case series	357
Taylor	1999	Case x-over	498
Kaye	2001	Ecologic	305
Fombonne	2001	Ecologic	262
Gilberg	1998	Ecologic	5

Global advisory committee on vaccine safety  
**„No evidence for causal association“**

# Keine Masernvirus Persistenz bei Kindern mit Autismus

- Methodische Mängel früherer Studien
- Technische Fehler früherer Studien (PCR)
- 69 autistische Kinder
- Keine Kopie von Masernvirus DNA in Leukozyten

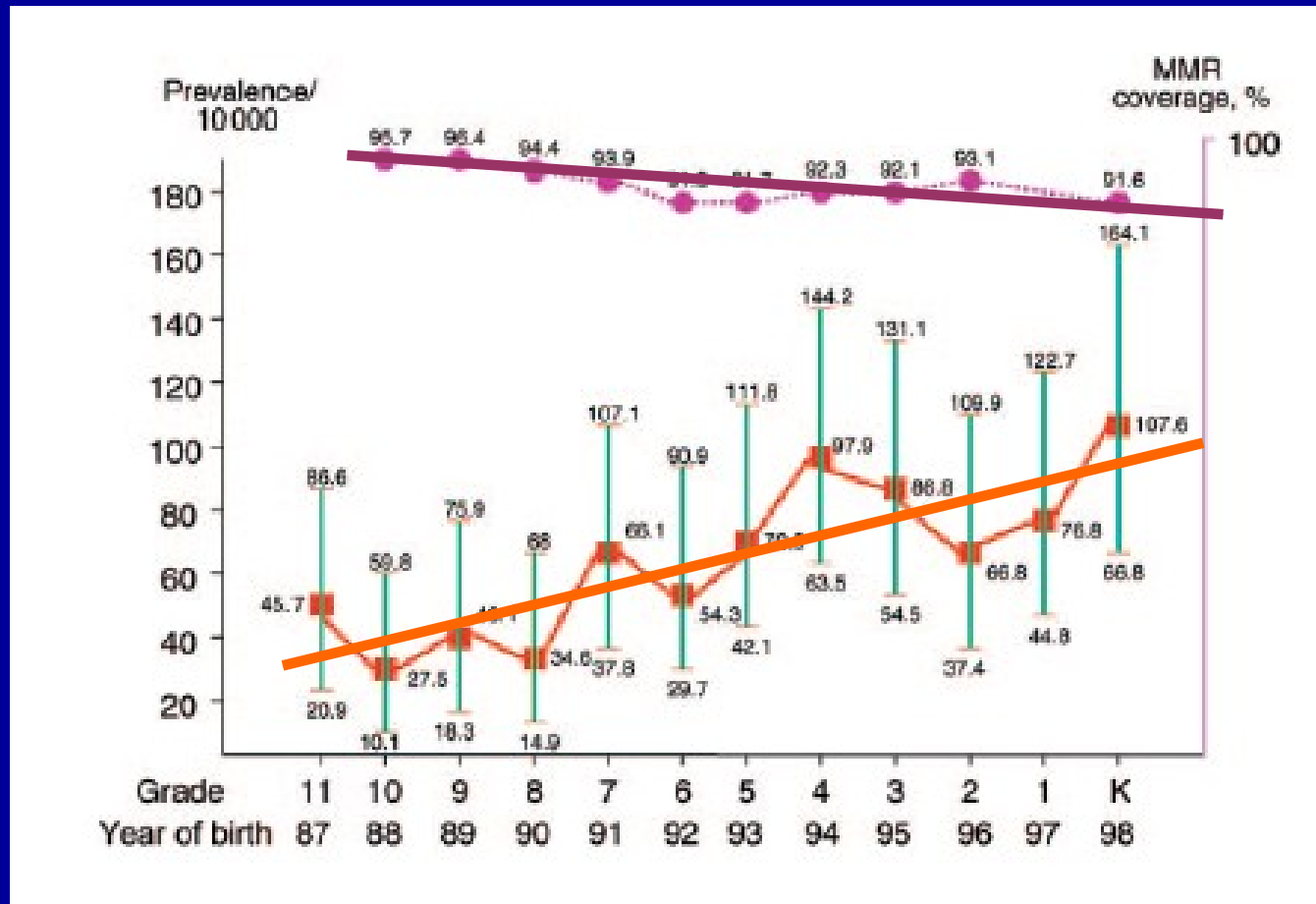


**Keine Evidenz für Kausalen Zusammenhang**

D'Souza Y, et al, 2006

Afzal MA, et al, 2006

# Autismus nimmt zu trotz abnehmender Thiomersal Exposition



➡ Keine Evidenz für Kausalen Zusammenhang

# Enzephalopathie

- Fall-Kontroll, 452 Fälle (57 wP, Masern)
- OR <1.2    CI < 1 >    p > 0.05

Ray P, PIDJ 2006

- Schwere Frühkindliche Myoklonische Epilepsie
- Mutationen im SCN1A Gen
- Na-Kanal Funktion und Dichte auf Zelloberfläche
- 11 von 14 Fällen tragen Mutation im SCN1A Gen

Berkovic SF, Lancet 2006

- **Enzephalopathie bestehendes Epilepsie Syndrom?**
- **Impfung, Infekt als Trigger?**

# **Multiple Sklerose (MS) und Hepatitis B-Impfung**

- **In F: 50% der Adoleszenten Hep B geimpft**

## **Neurologe beobachtet**

- **MS Patienten erhielten Hep B Impfung**
- **Kausaler Zusammenhang wird postuliert**
- **Vermehrt Meldungen an das Meldesystem**
- **In zahlreichen Studien nicht reproduzierbar**

# Studien zu MS und Hep B Impfung

Studie	Population	Design	Ergebnis
Sturkenboom 1999	U.K. GPRD	Fall-Kontroll	“No association”
Touze 2002	Franz. neurol. Kliniken	Fall-Kontroll	“No association”
Ascherio 2001	U.S. Pflegende	Fall-Kontroll	“No association”
Confavreux 2001	EU MS patienten	MS relapse	“No association”
Zipp 1999	U.S. health plan	Retr. cohort	“No association”
Sadovnick 2000	Adoleszente in Canada	Ecological	“No association”
DeStefano 2002	U.S. VSD	Fall-Kontroll	“No association”

**WHO 2002: “no evidence for causal association”**

# Neue Evidenz?

## Methodik

- Fall-Kontroll Studie
- General Practice Research Database (GPRD), UK

## Ergebnisse

- 713 Patienten rekrutiert, 163 eingeschlossen
- Hep B geimpft (11/163, 6.7%)
- Risikozeit: 8 Jahre
- Patienten mit hohem Risiko für Hep B
- OR 3.1 (CI 1.5 - 6.3)

## Schlussfolgerungen

- Kausaler Zusammenhang: HepB Impfung - MS
- Aluminium oder Thiomersal sind Ursache

# Hepatitis B Impfung und MS Risiko

•276 Fälle, 599 “matched controls”

Geimpft	Odds Ratio (95% CI)*	
	Nur Akte	Befragung + Akte
Ja	0.4 (0.1-1.5)	0.8 (0.4-1.4)
Nein	1.0 (referent)	1.0 (referent)

\*Controlled for HMO, sex, and age

**WHO 2004: “no evidence for causal association”**

**Hernan 2006: “no evidence for causal association”**



# Guillain-Barrée-Syndrom und Impfung

- Influenza 1992–94, RR 1.7 (CI 1.0–2.8;  $P = 0.04$ )

∇  $\approx 1: 1$  Mio Dosen

- Seither Anzahl Dosen  $\uparrow$ , aber Melderate gleich

Lasky, NEJM 1998

- VAERS 2005: 15 Fälle nach Menactra (MCV4)

∇  $\approx 0.2 : 100'000$  Personen-Monate

- Hintergrundhäufigkeit  $\approx 0.1 : 100'000$

- RR 1.77 (CI 0.96–3.07)

CDC, MMWR, 2007

- 228 GBS Fälle in UK, 7 (3%) nach Impfung

- RR 1.03 (CI 0.48–2.18)

Hughes, Arch Int Med, 2006

 **Keine Evidenz für Kausalen Zusammenhang**

# **SIDS/SUD und Hexavalente Impfungen**

- **Nach allen Impfungen beobachtet**
- **Protektiver Effekt von Impfungen**
- **5 Meldungen nach Zulassung von hexavalenten Impfstoffen durch EMEA**

# Daten aus Deutschem Meldesystem

- Meldesystem, 3 Jahre nach Zulassung
- Infanrix Hexa: Kein Signal
- Hexavac: Kein Signal im 1. Lebensjahr

## Signal im 2. Lebensjahr

- T1: 2 Fälle, 0.06 erwartet, SMR 313 (CI 3.8–113.1)
- T2: 3 Fälle, 0.13 erwartet, SMR 23.5 (CI 4.8– 68.6)

# Daten aus Deutscher Fall-Kontroll Studie

- 129 SIDS in 2 Jahren nach Zulassung
- 22 geimpft, 100 Kontrollen (107/278)
- OR 0.77 (CI 0.26–2.24)
  
- T2: 2 (5) Fälle, 2 erwartet
- SMR 2.38 (CI 0.77–5.55)

# Evidenz für Kausale Beziehung zu Impfungen

<u>Ereignis</u>	<u>Impfung</u>	<u>Pathogenese</u>
Anaphylaxis	MMR (Gelatin)	Coombs Typ 1
Thrombozytopenie	MMR	X-reagierende Ak??
Invagination	RRTV - Rotavirus	???
Meningitis	Mumps (Urabe, L-Z)	Lebend virus replic.
Schlaffe Lähmung	OPV	Lebend virus replic.

# Starke Schwellung der Extremität

- 4. U
- Do

- Su
- Se

- DT
- Re



g

ccine 2006

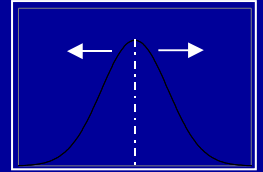
etrics 2006  
IDJ 2006

**Nadel**  
BMJ 2006

- Effekt auf "Starke Schwellung der Extremität" ?

Schmitt H-J, et al. J Pediatr 1997;130:61623.

# Was ist gesichert - was spekulativ ?

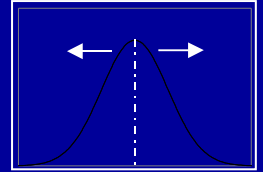


## Gesichert:

- Zeichen der kontrollierten Infektion häufig
- Anaphylaxie ist DIE relevante Nebenwirkung
- Nennenswerte Assoziationen durch Studien wiederlegt

**Nutzen-Risiko deutlich zugunsten von Impfungen**

# Was ist gesichert - was spekulativ ?



## Spekulativ:

- Die nächste Assoziation
    - Krankheit hoher/zunehmender Prävalenz
    - Einzelne postulieren Zusammenhang
    - Methodik der Studie inadäquat
    - Öffentliche Kommunikation vor Klarheit
    - Resonanz bei betroffenen Patienten
    - Ergebnisse nicht reproduzierbar
    - Wiederaufbau von Vertrauen langwierig
- Können wir voraussagen welche es wird?**



# Phänomen

---

**Je sicherer unser Leben wird  
umso mehr sind wir besorgt -  
um unsere Sicherheit.**



# **Impfberatung**

## **Herausforderungen an die Kommunikation**

- **Umgang mit Emotionen und Ängsten**
- **Verständnisabgleich (Eltern/Arzt)**
- **Patientengerechte Darstellung von Zahlen**
- **Risikoeinschätzung**

# Frage 1

**1. Wie oft kommt es in Ihrer Praxis vor, dass Eltern Sorge vor Impfungen haben?**

**1. Nie**

**2. 2 mal pro Jahr**

**3. 1x pro Monat**

**4. 1x pro Woche**

# Fall 1

- **Vorsorgeuntersuchung von Sabine (2 Mo)**
  - **Sie möchten Hexavac impfen**
  - **Eltern: „Ich weiss nicht...“**



**Was ist Ihr nächster Schritt?**

1. **Daten zur Kapazität des Immunsystems**
2. **Daten zu Kombinationsimpfungen**
3. **Warten**

# Vertrauen durch Verständnis - WWSZ

A: ..So dann wollen wir heute mal  
impfen...

M:..ich weiss nicht (Pause)..

A: **W**arten

M: ..ja,Sabine ist doch noch so klein..

A: Klein? **W**iederholen

M: ..ja sie wiegt doch gerade einmal  
viereinhalb Kilo, da kann der Körper  
das doch nicht schaffen

# WWSZ

**A: Sie können sich nicht vorstellen,  
dass so ein kleiner Körper schon mit  
einer Impfung fertig wird (Spiegeln)**

**M: ja genau**

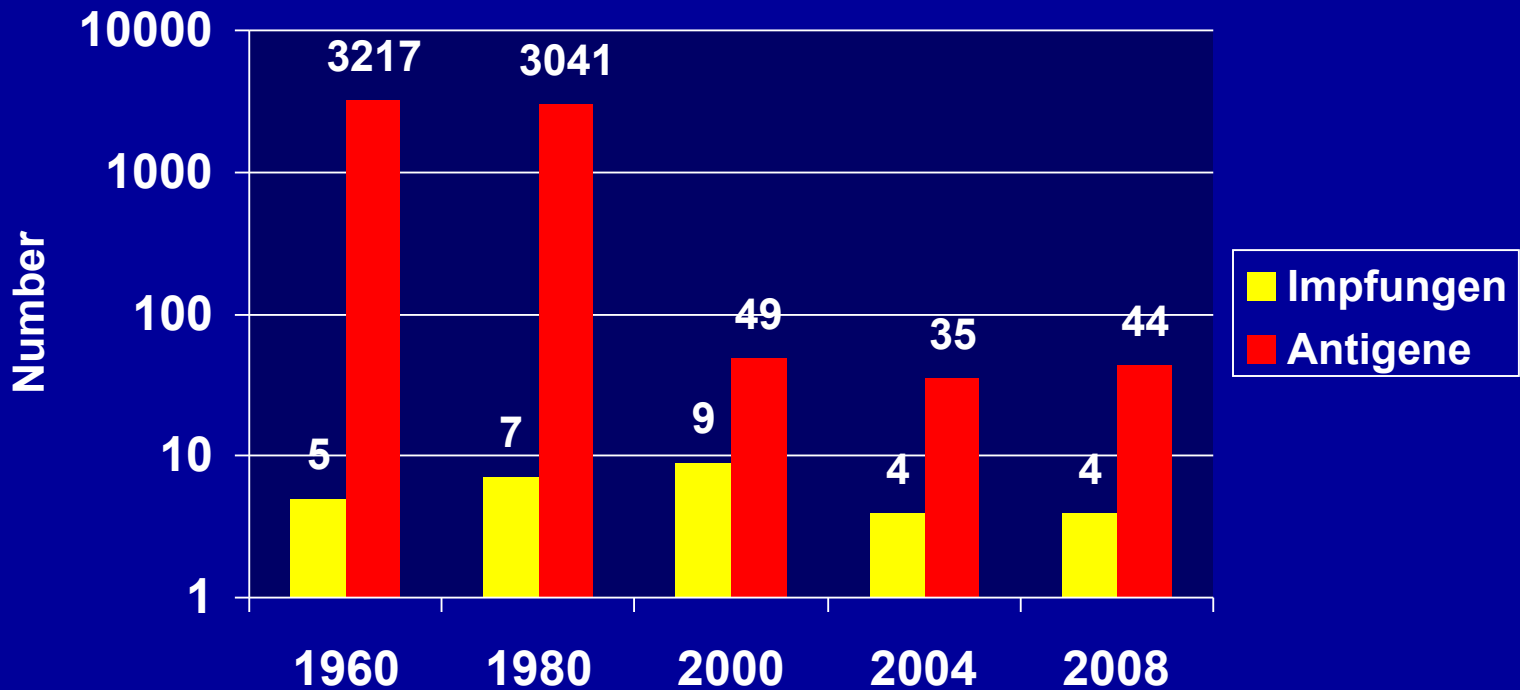
- **Mutter fühlt sich verstanden**
- **Gezielte Information kann erfolgen**

# Überforderung des Immunsystems

- 2006: Angst bei 35% -> Ablehnung/ Verschiebung
- Kapazität  $\approx 10^9$  antigene gleichzeitig, ab Geburt
- Anzahl Antigene durch Impfung  $\approx 10^{1-2}$
- Impfung, 100  $\mu\text{g}$  à 10 Epitope  $\approx 10'000$  Vakzine max.
- Immunogenität Polyvalenter Vakzine - gleich gut
- Immunogenität bei febrilen Kindern - gleich gut
- Unspezifische Stimulation - Schutz vor Krankheiten, die nicht in der Vakzine enthalten sind

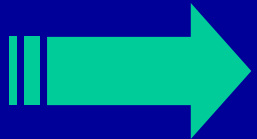


# Anzahl Antigene and Impfstoffe 1960-2008



# Kindliche Infektionsroutine

- >10 neue Antigenen mit jedem Infekt der OLV
- 25-50 neue Antigenen mit Strep –A Infektion
- 17 Antigenen nachweisbar bei *Moraxella catarrhalis* Kolonization.



Zusammenfassung:

„Arbeit“ für Immunsystem:

Impfung = banaler Infekt = Training

## Fall 2

- Vorsorgeuntersuchung von Felix (6 Mo)
  - Sie möchten Hexavac impfen
  - Eltern: „Muss das mit dem Impfen wirklich sein, letztes mal ist Felix ja unmächtig geworden, war zyanotisch und ganz schlaff“

### Was ist Ihre Diagnose?

1. Anaphylaxie
2. Krampfanfall
3. Hypotone-Hyporesponsive Episode (HHE)

# NURS

**A: Sie machen sich sorgen, dass Felix wieder so reagiert? (Naming - warten)**

**M: Ja das kann doch nicht sein, dass mein Kind nur wegen einer Impfung krank wird, die soll es doch vor dem Krankwerden schützen**

# NURS

**A: Sie machen sich Gedanken - ob sie es zulassen sollen, dass das nochmal passiert? (U**nderstanding – warten)

**M: Ja genau, denn Felix war sonst nie krank und das ist mir wichtig**

**A: Das ist Ihnen ja auch bisher sehr gut gelungen (R**espekt-warten)

**A: Ich kann Ihnen anbieten, Felix im Spital zu impfen... (S**upport)

# Unerwünschte Ereignisse nach Impfung in einer Impfklinik in Australien (n = 421/469)

## Vaccines administered

	DTPw	DTPa Pa	Hib	MMR	Other	TOTAL	
Minor events	17	231	6	7	7	269	(92%)
HHE	2	66		1	3	72	(89%)
Convulsions	1	28		4	2	35	(85%)
Skin Rash	6	18	2	3	4	33	(94%)
Anaphylaxis		1	2			3	(60%)
Apnea		3		1		4	(75%)
Other		4			1	5	(63%)
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>341</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>30</b>	<b>421</b>	<b>(90%)</b>

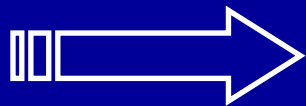
# Ereignisse nach Re-Immunsisierung

Keine Reaktion	350	83 %
Minime Reaktion	70	17 %
Ernste reaktion		
HHE	1*	0.2 %

\* HHE nicht noch einmal nach dritter Impfung



• Re-Immunsisierung möglich im Spital



• Eltern sind motiviert die Risiken im Vergleich zum Benefit in Kauf zu nehmen.

# Techniken der Kommunikation

- **Warten-Wiederholen-Spiegeln-Zusammenfassen WWSZ**
- **Naming-Understanding-Respect-Support NURS**
- **Umsetzen von Zahlenbeispielen-laienverständlich**
- **Zeitpunkt der Information**



# Nocebo Effekt ?

- **Positiver Glaube an Effektivität kann positive Effekte haben (Placebo ~ 30%)**
- **Negativer Glaube an Nebenwirkungen negative Effekte haben?**

 **Beratung vor Impftermin als Prävention**

