

chronischen Form des Guillain-Barré-Syndroms zum Einsatz.

Bei Fortschreiten der Erkrankung und hochgradiger Einschränkung der Gehfähigkeit (Gehstrecke geringer als 5 m ohne Hilfe) wird 5 - mal alle 2 Tage eine Plasmapherese durchgeführt. Bei der Plasmapherese wird die Blutflüssigkeit (Plasma) von den Blutzellen getrennt. Dann kann das Plasma gereinigt und wieder zusammen mit den Zellen dem Patienten zurückgegeben werden. Alternativ können die Zellen zusammen mit fremdem Plasma, Plasmaersatz etc. zurückgegeben werden. Die Plasmapherese führt zu einer schnelleren Rückbildung der Symptome und zu einer kürzeren Beatmungszeit.

Die Erholung dauert in der Regel Wochen bis Monate. Die neurologischen Ausfälle bilden sich in umgekehrter Reihenfolge zurück. Die Letalität ist abhängig von der Pflege und liegt heute unter 5%. Prognostisch ungünstig ist eine über einen Monat dauernde Beatmungspflichtigkeit. In ca. 70% der Fälle heilt das Guillain-Barré-Syndrom zwar mit motorischen Schwächen und Reflexdefiziten, aber ohne wesentliche Behinderung des täglichen Lebens aus. Allerdings behalten 5 - 15% der betroffenen Patienten beeinträchtigende Behinderungen zurück.

Bei [REDACTED] lag also ein typischer Fall eines GBS vor und an der Richtigkeit der Diagnose gibt es keine ernsthaften Zweifel.

Das Guillain-Barré-Syndrom als Impfkomplikation

Das auch Impfungen zu den ‚Auslösern‘ der entzündlichen Erkrankung des peripheren Nervensystems gehören, ist ebenfalls bereits seit langem bekannt. So berichtete Mumme schon 1950 über 4 Fälle von Plexusneuritis des Arms nach Diphtherie und Tetanusimpfungen (Mumme C.: Zur Klinik und Pathologie der Nervenschädigungen nach Typhus-, Paratyphus- und Cholera-Schutzimpfungen. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 164: 236-258, 1950).

Als Ursache dieser Erkrankungen wurde bereits damals die Entzündung und Schädigung von peripheren Nerven durch eine fehlgeleitete Immunreaktion vermutet, was dann auch durch neuere Untersuchungen bestätigt werden konnte (Hartung et al.: Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie des Guillain-Barré-Syndrom und der chronischen Polyneuritis, Der Nervenarzt 61: 197-207, 1990).

Gerade bezüglich der Aufklärung über die genaueren immunologischen Vorgänge trug ein Tiermodell bei, das Einblicke in die Abläufe dieser fehlgeleiteten Abwehrreaktionen gestattete: die sog. Experimentelle autoimmune Neuritis (EAN) bei Ratten. Hier werden

Ratten mit einer ‚Impfung‘ aus peripherem Nervengewebe als Antigen mit einem wie in inaktivierten Impfstoffen verwendeten Immunverstärker (Adjuvans) behandelt und entwickeln daraufhin eine Neuritis, die der Polyneuritis des Menschen vergleichbar ist. Durch die EAN wurde klar, dass hauptsächlich zelluläre (also T-Zell-vermittelte) Immunaktivierung für die Krankheitsentstehung wichtig ist (Zhu Y.: Immunoregulation of Experimental Autoimmune Neuritis focuses on Cell Immunity. Dissertationsarbeit des Karoliska Institute, Stockholm, 2003).

Epidemiologisch gesicherte GBS-Auslöser sind die Grippeimpfungen. Im Jahr 1976 wurden in den USA ca. 45 Millionen Menschen mit einem auch damals als Schweinegrippeimpfstoff bezeichneten Produkt geimpft und die Häufigkeit des GBS stieg im Zeitraum von 6 Wochen nach verabreichter Impfung auf ca. 6 Fälle/100.000/Jahr (Schonberger et al.: Guillain-Barré-Syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States 1976-1977, Am J Epidemiol; 110: 105-123, 1979). Diese Arbeit kann inzwischen als „klassischer“ epidemiologischer Nachweis eines zwar seltenen, aber bei genauer Untersuchung eindeutig vorhandenen Risikofaktors gelten. Da diese Erkenntnis natürlich einiges Unbehagen erzeugte, wurden die Ergebnisse nochmals sorgfältig überprüft, allerdings mit dem gleichen Ergebnis (Langmuir et al.: An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré-Syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. Am J Epidemiol; 119: 841-879, 1984). Der Zusammenhang zwischen der A/ New Jersey /76 Vakzine und dem Auftreten eines postvakzinalen GBS kann als gesichert betrachtet werden (Wraith et al.: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet Vol. 362; 1659-1666, 2003).

Auch nach Anwendung des aktuellen ‚Schweinegrippe‘ Impfstoffs Pandemrix im Jahr 2009 kam es wieder zu Fällen von GBS-Erkrankungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Impfung verursacht worden waren.

Das Ziel jeder Impfung ist ja nach wie vor der Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses, so dass bei einer Infektion die klinische Erkrankung verhindert wird. Dabei sollten sowohl das humorale B-Zellsystem mit Bildung spezifischer Antikörper als auch das zelluläre T-Zellsystem mit Bildung spezifischer Effektorzellen stimuliert werden. Diese Stimulation der Abwehrzellen muss in einer genau dosierten und an der richtigen Stelle angreifenden Interaktion des Impfstoffs mit immunkompetenten Zellen (Lymphozyten) erfolgen, da ansonsten eine zu schwache (kein ausreichender Schutz) oder zu starke Immunantwort (Immunpathologie) ausgelöst werden kann.

Die Aktivierung von spezifischen Lymphozyten erfordert die Erkennung antigener Strukturen durch T- und B-Zell-Rezeptoren in einem sehr speziellen Umfeld, das bei einer

Infektion durch den Erregerkontakt und resultierende Zellschäden entsteht. Die Immunologen sprechen hier von einem „entzündlichen“ Kontext, an dessen Entstehung eine Vielzahl von Faktoren beteiligt sind und dessen Abläufe bis heute nicht im Detail aufgeklärt sind. Bei Impfungen mit Lebendimpfstoffen wie Masern oder Gelbfieberimpfstoff ist dieser entzündliche Kontext durch die Auseinandersetzung mit den Impfviren vorhanden.

Bei inaktivierten Impfstoffen und Toxoiden wie Hepatitis A, Hepatitis B, Diphtherie, oder Tetanus würde bei alleiniger Verabreichung des Impfantigens ohne diese lokale Entzündung keine ausreichende Immunreaktion in Gang kommen. Daher müssen solchen inaktivierten Impfstoffen Substanzen (Adjuvantien) beigefügt werden, die das erforderliche entzündliche Umfeld schaffen, in dem eine Immunreaktion stattfinden kann. Solche Adjuvantien sind meist Aluminiumverbindungen (Aluminiumhydroxid oder Aluminiumphosphat) und werden als das „dirty little secret“ der Immunologen bezeichnet, da ihre genaue Wirkungsweise bislang nicht geklärt werden konnte. Adjuvantien induzieren lokale Entzündungsreaktionen und unterstützen damit die effektive Prozessierung und den Transport von antigenen Bestandteilen des Impfstoffs in die sekundären lymphatischen Organe (Ehl S: Immunologische Grundlagen der Impfung gegen Viren. Monatsschrift für Kinderheilkunde 153: 1111-1122, 2005). Gerade die Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid werden mit immunologisch vermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht (Lacson AG et al.: Aluminium Phagocytosis in Quadriceps Muscle following Vaccination in Children: Relationship to Macrophagic Myofasciitis. Pediatric and Developmental Pathology 5: 151-158, 2002. 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.;9(1):83-100, 2007). In den Fachinformationen der bei [REDACTED] verwendeten Impfstoffe Twinrix, Rabipur und Td-Kombinationsimpfstoff (z.B. Td-Rix) wird auf die seltene Möglichkeit einer Impfkomplication im Sinne eines GBS hingewiesen.

Impfstoffsicherheit- Risikoerfassung und Kausalitätsbewertung

Nach Rawlins und Thompson können die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in zwei Klassen eingeteilt werden, die sich hinsichtlich der Bewertung eines kausalen Zusammenhangs grundsätzlich unterscheiden.

Sog. Typ A-Reaktionen zeichnen sich durch eine Verstärkung der erwünschten Wirkung

aus, sind somit vorhersehbar und dosisabhängig. Solche UAW sind häufig, werden durch die klinischen Studien vor der Marktzulassung meist erfasst und in den Packungsbeilagen beschrieben. Der Schweregrad ist in der Regel niedrig und der kausale Zusammenhang zwischen Medikament und UAW pathophysiologisch erklärbar. Im Rahmen der Betrachtung von UAW nach Impfungen entsprechen den Typ A-Reaktionen am ehesten die Lokalreaktionen und febrile systemische Impfreaktionsverläufe. Die Häufigkeit solcher Reaktionen kann in klinischen Studien erfasst werden.

Sog. Typ B-Reaktionen sind von gänzlich unerwartetem Charakter, dosisunabhängig, selten, aber oft schwer verlaufend und eventuell auch mit persistierenden Schäden oder letalem Ausgang verbunden (Rawlins MD, Thompson JW: Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Textbook of Adverse Drug Reactions, ed. by D.M. Davies, S.10-31, Oxford University Press, Oxford, 1977). Zu diesen Typ-B Reaktionen gehören die meisten schweren vermuteten Impfschädigungen. Solche unerwünschten Reaktionen sind abhängig von einer speziellen Disposition des Impflings und treten so selten auf, dass sie in kontrollierten klinischen Studien nicht zu erfassen sind. Daher ist es für die kontinuierliche Überwachung der Impfstoffe hinsichtlich seltener, schwerer Komplikationen notwendig, dass die impfenden Ärzte alle in zeitlichem Zusammenhang zu einer Impfung auftretenden schweren Erkrankungen, die nicht sicher eine andere Ursache haben, der zuständigen Behörde melden. Allerdings ist die Erfassung solcher Reaktionen als mögliche Arzneimittelwirkungen problematisch, da gerade bislang unbekannte Reaktionen, die mit einer gewissen zeitlichen Latenz auftreten, durch die impfenden Ärzte nicht erkannt und damit nicht berichtet werden (Weber: Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln. Ziele, Möglichkeiten und Schwächen der Erfassung. 1989 MMW 131:97). Schätzungsweise werden nur ca. 5 % der tatsächlich auftretenden unerwünschten Ereignisse tatsächlich gemeldet (Lasek et al.: Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Deutsches Ärzteblatt, 88 Jahrg. 5, S. 304-312).

Ab dem Jahr 2001 gibt es auch eine gesetzliche Meldepflicht, die allerdings das Meldeverhalten der Ärzteschaft noch nicht nachhaltig beeinflusst hat (Keller-Stanislawski et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003; Bundesgesundheitsblatt 47, S. 1151-1164, 2004).

Im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wird seit Jahren eine genaue Analyse jedes gemeldeten Verdachtsfalls erstellt und in einer Datenbank gespeichert. Auf diesen Daten basiert die kontinuierliche Risikoüberwachung der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe.

Die PEI-Datenbank ist in Deutschland eine der wenigen und mit Sicherheit die größte Quelle empirischer Sicherheitsdaten zu Impfstoffen. Sie dient auch dem Erkennen von sog. Risikosignalen. Aus solchen Risikosignalen werden dann in Kooperation mit den Herstellern Hypothesen entwickelt und Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen. Diese Maßnahmen sind oftmals die Durchführung von Studien oder der Hinweis auf ein Risiko in der Fachinformation des Produktes. Auf ein GBS als mögliche Impfkomplication wird in den Fachinformationen der bei [REDACTED] verwendeten Impfstoffe (Rabipur, TWINRIX, Td-Impfstoff) hingewiesen.

Zu den bereits vorliegenden Gutachten

In den Unterlagen zum Fall vor [REDACTED] findet sich ein Gutachten von Herrn Prof. Hofmann von der Universitätsklinik Wuppertal, der auch derzeit Vorsitzender der ständigen Impfkommision am Robert-Koch-Institut (STIKO) ist. Das Gutachten von Prof. Hofmann datiert auf den 16. Juni 2010 und erfolgte nach vorheriger Untersuchung von [REDACTED].

Prof. Hofmann fasst die Krankengeschichte von [REDACTED] zusammen und berichtet über die durchgeführten Impfungen. An der Richtigkeit der Diagnose eines GBS bestehen auch für Prof. Hofmann keine Zweifel.

Dann erläutert Prof. Hofmann die Zusammenhänge zwischen GBS-Erkrankungen und Impfungen und weist auch auf andere infektiöse Auslöser (wie eine Campylobacter-Infektion) hin, die allerdings bei [REDACTED] nicht nachgewiesen werden konnten.

Abschließend kommt Prof. Hofmann zu dem Ergebnis, dass das bei [REDACTED] aufgetretene GBS durch die Immunisierungsmaßnahmen verursacht wurde. Zur Einzelfallbewertung wurde von Prof. Hofmann allerdings kein etablierter Bewertungsalgorithmus wie etwa der der WHO verwendet.

Eine weitere Differenzierung der Wahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Impfstoffe nimmt Prof. Hofmann nicht mehr vor. Auch berichtet er nicht über den als plausibel geltenden zeitlichen Abstand zwischen einer durchgeführten Impfung und dem Auftreten eines GBS.