

Krampfanfall nach Diphtherie-Tetanus-Impfung

Johannes Trachsler^a, U. Münch^a, Ruedi Schweizer^a, J. Buser^b

^a Spital Bülach

^b Pharmakovigilance/Klinische Pharmakologie USZ

Fallbeschreibung

Ein 19-jähriger Mann wurde auf die Notfallstation gebracht, weil er seit einer Woche Kopfschmerzen mit einmaligem Erbrechen beklagte sowie am Eintrittstag ein Zittern und Verwirrungs-zustand aufgefallen war. 10 Tage davor (3 Tage vor Auftreten der Kopfschmerzen) war eine Diphtherie-Tetanus-Toxoid-Auffrischimpfung durchgeführt worden (DiTeAnatoxal[®] Erwachsene). Kurz nach Eintritt trat ein generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall auf, der von einer prolongierten, postiktalen Bewusstseinsminderung gefolgt war. Fokale neurologische Auffälligkeiten konnten keine festgestellt werden, im übrigen Status fiel lediglich eine Sinustachykardie von 125/min sowie eine etwas erhöhte Temperatur von 37,4 °C auf. Eine kraniale Computertomographie zeigte einen unauffälligen Befund. Die Resultate der anschliessend durchgeführten Lumbalpunktion sowie der pathologischen Befunde im Serum sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei Verdacht auf eine infektiöse Enzephalitis mit konsekutivem Krampfanfall wurde eine Therapie mit Aciclovir sowie Cetriaxon i.v. eingeleitet.

Tabelle 1. Laborwerte.

Liquorbefunde (Normwerte in Klammern)	
Zellzahl ($\leq 5 \times 10^6/L$)	88 (85 mono-, 3 polynukleäre Zellen) $\times 10^6/L$
Protein (0,2–0,45 g/L)	0,79 g/L
Glukose (2,5–3,9 mmol/L)	3,8 mmol/L
Serumwerte (Normwerte in Klammern)	
Leukozyten ($4,5–10,5 \times 10^3/\mu L$)	$14 \times 10^3/\mu L$
Thrombozyten ($150–350 \times 10^3/\mu L$)	$434 \times 10^3/\mu L$
CRP (<10 mg/L)	<5 mg/L

In der persönlichen Anamnese fand sich folgendes: Als Fünfjähriger war der Patient pädiatrisch hospitalisiert gewesen wegen einer febrilen Episode mit Kopfschmerzen und mehreren generalisierten Krampfanfällen, wobei ein CT des Schädels unauffällig war und ein Elektroenzephalogramm schwere Allgemeinveränderungen ohne epilepsiespezifische Potentiale zeigte, die sich im Verlauf zurückbildeten. Eine Lumbalpunktion wurde damals nicht durchgeführt, die Ätiologie der Krampfereignisse blieb unklar (differentialdiagnostisch wurden Fieberkrämpfe erwogen). Mit 12 Jahren trat wieder ein ähnliches Ereignis

auf. Bei subfebrilen Temperaturen mit Kopfschmerzen erlitt der Patient erneut einen generalisierten Krampfanfall, wobei die Liquoruntersuchung eine mononukleäre Pleozytose (46/ μl) bei normaler Proteinkonzentration ergab. Im Elektroenzephalogramm zeigte sich eine unspezifische Störung temporal links, die sich im Verlauf zurückbildete, das erneute Schädel-CT war wiederum bland. Abklärungen hinsichtlich eines viralen Infektes bzw. einer Borreliose ergaben negative Ergebnisse. Als vermutlicher Auslöser des Krampfanfalles wurde bei regelmässigen Kopfschmerzepisoden eine Migräne angenommen.

Die Überprüfung des Impfbüchleins des Patienten zeigte einen zeitlichen Zusammenhang der Episoden mit Diphtherie-Tetanus-Impfungen: Diese wurden im 3., 4. und 5. Lebensmonat durchgeführt sowie mit 2 Jahren; dann mit 5 Jahren (8 Tage vor dem ersten Krampfanfall; gleichzeitige Sabin-Schluckimpfung mit attenuierten Polioviren), mit 12 Jahren (9 Tage vor dem zweiten Krampfanfall; gleichzeitige Verabreichung einer Sabin-Schluckimpfung) sowie mit 19 Jahren, 8 Tage vor der aktuellen Hospitalisation (ohne zusätzlichen Impfstoff).

Aufgrund dieser Vorgeschichte wurde die Diagnose einer Enzephalitis mit Krampfanfall nach aktiver Immunisierung mit dem Diphtherie-Tetanus-Toxoid gestellt. Die antivirale und antibiotische Therapie wurde gestoppt, und der Patient konnte am dritten Tag in beschwerdefreiem und neurologisch unauffälligem Zustand nach Hause entlassen werden. Die PCR für Herpes simplex Typ I und II sowie VZV blieb im weiteren negativ.

Die vermutete Impfstoffnebenwirkung wurde dem regionalen Pharmakovigilance-Zentrum mitgeteilt. Dieses beurteilte den Zusammenhang zwischen der Diphtherie-Tetanus-Auffrischimpfung und den Krampfanfällen aufgrund der konstanten zeitlichen Assoziation, einer fehlenden alternativen Ursache sowie dem mehrfach positiven Rechallenge als gesichert und leitete die Meldung dem nationalen Pharmakovigilance-Zentrum weiter.

Kommentar

Verschiedene Vakzine sind mit neurologischen Störungen in Zusammenhang gebracht worden,

unter anderem auch die Diphtherie-, Tetanus- sowie Pertussis-Impfungen. Da diese Impfstoffe meist kombiniert verwendet werden, sind Daten für die einzelnen Komponenten nur spärlich vorhanden. Die «British National Childhood Encephalopathy Study» zeigte einen statistisch nicht signifikanten Anstieg von akuten Enzephalopathien in den ersten 7 Tagen nach einer DT-Impfung [1]. Für die Kombinationsimpfung Diphtherie/Tetanus/Pertussis (mit dem früher verwendeten ganzelligen Pertussis-Impfstoff) fasste 1991 eine Metaanalyse die bis dahin erhobenen Daten zusammen und fand ein signifikant erhöhtes Risiko für febrile Krampfanfälle nach der Impfung (Relatives Risiko 1,8; 95%-Konfidenzintervall 1,2–2,7), nicht jedoch ein erhöhtes Risiko für nicht-febrile Krämpfe [2]. Dieser Befund wurde gestützt durch die Studie von Farrington et al., die ein 3fach erhöhtes Risiko für febrile Krampfanfälle in den ersten drei Tagen nach einer DiTeP-Impfung zeigte – jedoch nur nach der dritten Impfdosis (Relatives Risiko 3,0; 95%-Konfidenzintervall 1,6–5,5) [3]. Eine neuere Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention stellte bei über 630 000 Personenjahren mit insgesamt gut 340 000 DiTeP-Impfungen ein 5,7fach erhöhtes Krampfanfallrisiko am Tag der Impfung fest (95%-Konfidenzintervall 2,0–16,4), nicht jedoch in der Zeit danach [4]. Quantitativ wurden etwa 6–9 zusätzliche Krampfanfälle/100 000 verabreichten Impfdosen errechnet. Bezüglich der Inzidenz weiterer Krampfanfälle und neuropsychologischer Entwicklungsstörungen zeigten in dieser Untersuchung alle Kinder mit einem febrilen Krampfanfall einen identischen Verlauf, unabhängig davon, ob vor dem Krampfanfall eine DiTeP-Impfung stattgefunden hatte oder nicht. Insgesamt scheint die Kombinationsimpfung mit dem Diphtherie- und Tetanus-Toxoid sowie dem ganzelligen Pertussis-Impfstoff kurz nach der Impfung das Risiko eines febrilen Krampfanfalles zu erhöhen, ohne dass damit weitere negative Konsequenzen verbunden sind. Bezüglich Pathophysiologie wird vermutet, dass

ein nicht genauer charakterisiertes Endotoxin zu einer febrilen Reaktion führt. Die dabei gelegentlich auftretenden Krampfanfälle scheinen durch das Fieber verursacht zu werden und nicht durch einen spezifischen, impfungsassoziierten Mechanismus. Da ein Zusammenhang von entzündlichen ZNS-Affektionen mit der Diphtherie-Tetanus-(Pertussis-)Impfung nicht belegt wurde, gibt es hier keine pathophysiologischen Erklärungsmodelle.

In unserem Fall ist der Zusammenhang zwischen der DiTe-Anatoxal-Impfung (ohne Pertussis-Komponente) und den drei Episoden mit Krampfanfall, vermutlich im Rahmen einer entzündlichen Enzephalopathie, gemäss den gebräuchlichen Richtlinien zur Beurteilung von vermutlichen Arzneimittelnebenwirkungen, als gesichert zu betrachten. Langzeitschäden sind dabei nicht aufgetreten. Ein Zusammenhang mit der attenuierten Polio-Lebend-Vakzine (Sabin-Schluckimpfung) ist unwahrscheinlich, da diese anlässlich der aktuellen Episode nicht verabreicht worden war. Die Frage, welche der beiden Komponenten für die Reaktion verantwortlich gemacht werden könnte, ist nicht beantwortbar. Gemäss Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention stellen neurologische Reaktionen nach einer DiTeP-Impfung eine Kontraindikation für eine Verabreichung weiterer Dosen dar [5]. Unserem Patienten wurde empfohlen, zum Zeitpunkt der nächsten empfohlenen Auffrischungsimpfung einen Diphtherie- und Tetanus-Antikörpertiter zu bestimmen, um die Notwendigkeit einer erneuten Impfung besser abschätzen zu können. Bei Bedarf einer erneuten Tetanus-Prophylaxe kommt dabei am ehesten eine passive Immunisierung in Frage.

Acknowledgement

Prof. Dr. med. Steffen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM), Abteilung für Epidemiologie und Prävention übertragbarer Krankheiten; Dr. med. Hugo Kupferschmidt, Direktor Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum/Pharmakovigilance.

Literatur

- 1 Alderslade R, Bellmann MH, Rawson NSB, et al. The National Childhood Encephalopathy Study. In: Whooping Cough: Reports from the Committee on the Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. London: Department of Health and Social Security, Her Majesty's Stationery Office; 1981. pp 79–154.
- 2 Institute of Medicine, Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. Washington, D.C.: National Academy Press; 1991.
- 3 Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995;345:567–9.

- 4 Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. for the Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656–61.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, tetanus, and pertussis recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (AICP). *MMWR* 1991; 40:1–28.

Korrespondenz:
Dr. med. Johannes Trachsler
Spital Bülach
Spitalstrasse 24
CH-8180 Bülach
johannes.trachsler@spitalbuelach.ch