

Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit Sechsfachimpfung

[Einleitung](#)

[Kasuistiken](#)

[Signalgenerierung und -bearbeitung](#)

[Beurteilung der Einzelfallberichte durch das PEI unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Expertenbesprechungen auf europäischer Ebene](#)

[Risiko-Nutzen Bewertung](#)

[Literatur](#)

Einleitung

Im Oktober 2000 wurden als erste und bisher einzige hexavalente Impfstoffe die Produkte [Hexavac](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/hexavac/hexavac.htm) (Aventis Pasteur MSD S.N.C., Frankreich) und [Infanrix Hexa](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/infanrixhexa/infanrixhexa.htm) (GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Belgien) zugelassen. Die für die gesamte Europäische Union gültige Zulassung wurde durch die Europäische Kommission auf der Grundlage einer Bewertung durch den Arzneispezialitätenausschuss (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA <http://www.emea.europa.eu/>, London) ausgesprochen. Beide Impfstoffe enthalten ein gentechnisch hergestelltes Antigen, nämlich das Hepatitis B Surface-Antigen (HBs-Ag), weswegen für die Zulassung gemäß der Verordnung 2309/93 EG das so genannte zentralisierte Verfahren bei der EMEA durchgeführt werden musste.

Hexavac und Infanrix Hexa schützen gegen sechs Infektionskrankheiten: Poliomyelitis, Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Haemophilus influenzae Typ B-Infektionen sowie Hepatitis B. Nach Angaben der beiden Zulassungsinhaber wurden bis April 2003 ca. 8,7 Millionen Dosen in der Europäischen Union in Verkehr gebracht. Insgesamt wurden im selben Zeitraum rund 3 Millionen Kinder geimpft.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden seit der Zulassung bis zum 15.06.2003 insgesamt sechzehn Todesfälle berichtet, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe eines hexavalenten Impfstoffes nach dessen Zulassung aufgetreten sind. Der Abstand von der Impfung variierte zwischen 4 Stunden und 38 Tagen. Die Meldungen stammen aus Deutschland (13), Österreich (1) und Südafrika (2). Vierzehn Meldungen erfolgten spontan, zwei Meldungen im Rahmen klinischer Studien. Fünf Fälle, bei denen der Tod des Impflings innerhalb eines Tages nach der Impfung eintrat und bei denen auf Grund des Alters des Kindes und/oder des makroskopischen Hirnbefundes nicht unmittelbar die Diagnose "Plötzlicher Kindstod" (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) gestellt wurde, wurden als ein Signal aufgefasst, das eine intensive Befassung auf nationaler und europäischer Ebene auslöste. Der CPMP konnte weder ein spezifisches Syndrom noch einen pathognomonischen Befund identifizieren, der eine unerwünschte Wirkung der Impfung darstellen könnte. Er kam daher zu dem Schluss, dass sich eine Änderung der bisherigen Nutzen-Risiko-Bewertung nicht ergibt. Die Diskussion dieser fünf Fälle in der Fachpresse und in den Medien führte dennoch zu einer Verunsicherung von Ärzten und Eltern in Deutschland. Insbesondere wird ein Bedarf an detaillierteren Informationen geäußert.

Im Folgenden werden daher die Kasuistiken dieser fünf Fälle vorgestellt. Einer detaillierten Beschreibung der im Rahmen der Autopsie und der neuropathologischen Untersuchung erhobenen Befunde durch die ausführenden Ärzte soll damit nicht vorgegriffen werden. Anschließend erfolgen eine Bewertung auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten im Zusammenhang mit allen 16 Fällen sowie eine Diskussion von Faktoren, die von verschiedenen Seiten als ursächlich für die Todesfälle vorgeschlagen wurden.

Die Beurteilung des Paul-Ehrlich-Instituts basiert auf der derzeitigen Datenlage. Es kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Datenlage und damit auch die Bewertung durch Ergebnisse noch ausstehender Untersuchungen ändert.

[nach oben](#)

Kasuistiken

Insgesamt waren vier Mädchen und ein Junge betroffen. Die Fälle traten im Herbst 2000, Frühjahr und Sommer 2002 und Anfang 2003 auf.

Fall 1:

2. Lbjr., am Morgen nach der Impfung tot im Bett aufgefunden, Bauchlage, etwas braun-rötliches Erbrochenes.

Impfanamnese:

Drei Impfungen Pentavac und Gen-HB-Vax im ersten Lebensjahr, gut vertragen. Booster-Impfung im Rahmen von U7 mit Hexavac, kein Fieber, 8-15 Stunden später Eintritt des Todes.

Anamnese:

Laut Angaben des Kinderarztes keine bedeutsamen Vorerkrankungen. Körperliche und mentale Entwicklung altersgemäß. Im Jahr 1999 dreimalige Behandlung wegen einer obstruktiven Bronchitis.

Autopsie:

Betonte Läppchenstruktur der Leber, betonte Struktur der Milzkörperchen bei mäßiger Vergrößerung der Organe, als Ausdruck einer leichten chronischen Stauung gewertet. Aspiration der Mageninhalte. Herz makroskopisch unauffällig, mikroskopisch kleinfleckige Bindegewebsneubildung in der Herzmuskulatur sowie vereinzelte kleine Rundzellherde. Hirnödem (Hirngewicht ca. 1600 g). Neurohistopathologisch geringe Lymphozyten- und Makrophageninfiltrate in der Pia mater.

Laborbefunde:

Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Lungengewebe negativ für Adeno-, Influenza A- und B-, Parainfluenza- und Respiratory Syncytial (RS)-Viren, positiv für Zytomegaloviren (CMV). Im Aminosäure- und Acylcarnitinprofil kein krankheitsspezifisches Muster (nach erst kürzlich durchgeführter Stoffwechseluntersuchung).

Fall 2:

1. Lbjr., am Morgen nach der Impfung tot im Bett aufgefunden, Bauchlage.

Impfanamnese:

Erste Dosis Infanrix Hexa, am Abend 38,7°C Fieber. Gabe eines Zäpfchens Paracetamol 125 mg. Gegen 22.00 Uhr vom Vater noch lebend gesehen.

Anamnese:

Schwangerschaft und Geburt unauffällig. Nach der Geburt leichte Atemstörung, deswegen drei Tage Hospitalisierung. Ansonsten keine Erkrankungen. Älterer Bruder angeblich Epilepsie im Alter von zwei Jahren.

Autopsie:

Hellwandige und weite arterielle Gefäße. Arteria lusoria ohne Abnormalitäten der Trachea. Ausgeweitetes rechtes Herz. Ein für das Alter als sehr fest bezeichnetes Gehirn mit Stauung, Hirngewicht 821 g (Normbereich bezogen auf das Alter 595 g). Neurohistologisch ein Hirnödem, vereinzelt entzündliche Zellinfiltrate, Subklassifikation der Zellen noch ausstehend. Hinweis für Störung der Blut-Hirn-Schranke. Keine Einschlusskörperchen in den untersuchten Arealen.

Laborbefunde:

PCR im Liquor negativ für Adeno-, Entero- und Herpes Simplex-Viren, positiv für Humanes Herpes Virus 6 (HHV6) in niedriger Konzentration. PCR in Lungengewebe und im Herzgewebe negativ für Adeno-, Entero-, Influenza A- und Parainfluenza- sowie Parvo-Viren (B19). Mastzelltryptase im Blut gegenüber der Norm erhöht. Hautbiopsien: Kein Anhalt für Mastzellvermehrung in Sinne einer Mastozytose.

Fall 3:

1. Lbjr., am Morgen nach Impfung tot am Fußende des Bettes aufgefunden, Rückenlage, vollständig mit der Decke bedeckt, Raumtemperatur 29°C (Angabe der Polizei).

Impfanamnese:

Dritte Impfung mit Hexavac im Rahmen der U5.

Anamnese:

Keine wesentlichen Vorerkrankungen.

Autopsie:

Lungenödem, Hirnödem (Gewicht 801 g), nach Ausführungen des Obduzenten untypisch feste, steife Konsistenz. Ansonsten keine pathologischen Befunde. Neurohistologisch ein Hirnödem, vereinzelt entzündliche Zellinfiltrate, Subklassifikation der Zellen noch ausstehend. Hinweis für Störung der Blut-Hirn-Schranke. Keine Einschlusskörperchen in den untersuchten Arealen.

Laborbefunde:

PCR im Liquor negativ für Adeno-, Entero- und Herpes Simplex-Viren, positiv für HHV6) in niedriger Konzentration. PCR in Lungengewebe negativ für Adeno-, Entero-, Influenza A- und Parainfluenza- sowie Parvo-Viren (B19). PCR in Lebergewebe negativ für Entero-, Epstein-Barr-Viren sowie Parvovirus B19. Mastzelltryptase aus Blut weit oberhalb der Norm.

Fall 4:

2. Lbjr., am Morgen nach Impfung tot im Bett aufgefunden, "übliche" Körperlage.

Impfanamnese:

Im ersten Lebensjahr dreimalige Impfung mit Hexavac, danach stets Unruhe und ungewöhnliches Schreien, behandelt mit Paracetamol. In den 3-4 Wochen vor der vierten Impfung gelegentlichen Husten, kein Fieber. Bei der körperlichen Untersuchung vor der Impfung kein Hinweis auf einen frischen Infekt, in den Praxisräumen aktuell gemessene Körpertemperatur 36,8°C. Nach der vormittags verabreichten Impfung ungewöhnlich müde (zweimal geschlafen), gegen Abend Temperaturerhöhung auf 39,0°C, keine Gabe eines Antipyretikums. Zubettbringen gegen 19.00 Uhr, Unruhe gegen 21.00 Uhr und 22.00 Uhr, schnelle Beruhigung mit dem Sauger.

Anamnese:

Mutter vor und während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt (Plasmaspiegel unter 70 µg). Komplikationslos verlaufene Sectio, Neugeborenenperiode unauffällig.

Autopsie:

stark vergrößerte Hiluslymphknoten, rötlicher Schleim in den Mastoidzellen links, vermehrt Flüssigkeit im Herzbeutel, etwas Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Am Oberschenkel deutlich unterblutete Injektionsstelle. Neurohistologisch Hirnödem, vereinzelt entzündliche Zellinfiltrate, Subklassifikation der Zellen noch ausstehend. Hinweis für Störung der Blut-Hirn-Schranke. Keine Einschlusskörperchen in den untersuchten Arealen.

Laborbefunde:

PCR im Liquor negativ für Adeno-, Entero-, Influenza A und B-, Parainfluenza 1-4- sowie RS-Viren. PCR in der Perikardflüssigkeit negativ für Adeno-, Entero-, HHV6, Influenza A-, Parainfluenza-Viren. PCR in Lymphknoten positiv für Entero-Viren. PCR im Gehirn positiv für Adeno-Viren. Mastzelltryptase aus Blut weit oberhalb der Norm. Gesamt IgE nicht erhöht.

Fall 5:

2. Lbjr., gegen abends etwa 4,5 Stunden nach Impfung leblos im Bett aufgefunden, Bauchlage. Rechts des Kopfes Schleim und Erbrochenes.

Impfanamnese:

Nach den im ersten Lebensjahr durchgeführten Impfungen jedes Mal Fieber bis 39°C. Nach der vierten Impfung mit Hexavac extrem müde, etwa drei Stunden nach der Impfung Temperatur von 38°C, 1,5 Stunden später leblos im Bett, Wiederbelebungsversuche durch Angehörige.

Anamnese:

Keine wesentlichen Vorerkrankungen. Vater zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr wegen einer Epilepsie behandelt, keine genaueren Angaben.

Autopsie:

Aspiration, Hirnödeme, histologisch abgesichert. Weiteres Fachgutachten angefordert.

Laborbefunde:

Abstrich mittels PCR negativ für Influenza A und B, RSV. RCR im Liquor negativ für Herpes simplex 1 und 2, Stuhl mittels PCR negativ für Adenovirus, Norwalk Like Virus Typ 1 und 2, Rotavirus negativ. Chemisch-toxikologische Untersuchung des Mageninhaltes ohne Hinweis auf Arzneimittel bzw. toxische Substanzen.

[nach oben](#)

Signalgenerierung und -bearbeitung

Außerhalb von klinischen Studien werden in Deutschland Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen eines Spontanerfassungssystems registriert. Die Stärke eines derartigen Systems liegt darin, dass Risikosignale rasch generiert werden können. Die wesentliche Schwäche des Systems ist, dass die so gewonnenen Signale in der Regel mit anderen Methoden überprüft werden müssen und dass belastbare Aussagen zur Häufigkeit eines Ereignisses nicht möglich sind.

Die vorgestellten fünf Fälle zeichnen sich durch zwei Gemeinsamkeiten aus:

1. Der Tod erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Impfung während des Schlafs.
2. In allen Fällen wurde ein Hirnödem festgestellt.

Diese Gemeinsamkeiten sowie die Tatsache, dass drei der fünf Kinder im zweiten Lebensjahr gestorben sind, wurden als ein Signal für eine detaillierte Analyse der Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der Impfstoffgabe aufgefasst. Da es sich um Impfstoffe mit einer zentralen Zulassung handelt, informierte das Paul-Ehrlich-Institut die Europäische Arzneimittelbehörde am 28. Februar 2003 über den jüngsten Fall mit der Bitte um eingehende Untersuchung eines möglichen kausalen Zusammenhanges. Die EMA berief im März und im April 2003 mehrere Treffen mit europäischen Experten unterschiedlicher Fachrichtungen ein, darunter Pathologen, Gerichtsmediziner, Kinderärzte, Pharmakovigilanzfachleute sowie Epidemiologen. Nach eingehender Bewertung der Daten kamen die Experten mehrheitlich zu dem Schluss, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Tod der Kinder nicht belegt ist. Die Experten der EMA stimmten insbesondere darin überein, dass ein Hirnödem oder ein festes Hirn post mortem kein Hinweis auf eine eigenständige Krankheit seien, sondern in der Folge zahlreicher Erkrankungen und Störungen, z.B. metabolischer/mitochondrialer Erkrankungen, Hypoxie, Hyperthermie und Virusinfektionen, gefunden werden könnten. Ein geringgradiges Hirnödem kann im Rahmen der Agonie entstehen. Auch bei SIDS kann ein Hirnödem beobachtet werden, wenn auch nicht häufig. Damit wurde eine der Beobachtungen, die zur Signalauslösung beitrugen, wesentlich relativiert. Der CPMP konnte somit weder ein spezifisches Syndrom noch einen pathognomonischen Befund identifizieren, der eine unerwünschte Wirkung der Impfung darstellen könnte.

[nach oben](#)

Beurteilung der Einzelfallberichte durch das PEI unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Expertenbesprechungen auf europäischer Ebene

Zu den elf hier nicht einzeln aufgeführten Fällen zählt ein Fall aus Südafrika, in dem ein offenbar HIV positives Kind an einer Virusinfektion verstarb. In einem Fall aus Deutschland nach Infanrix Hexa wurde vom Gerichtsmediziner eine Viruspneumonie festgestellt, die den Tod erklären kann. Differentialdiagnostisch ist an einen plötzlichen Kindstod zu denken. Bei einem kürzlich berichteten Todesfall dreizehn Tage nach Impfung mit Infanrix Hexa und einer MMR-Impfung konnte bislang keine eindeutige Todesursache festgestellt werden. Acht Meldungen bezogen sich auf Fälle eines "Plötzlichen Kindstods", wobei ein Kind zum Zeitpunkt des Todes 12 Monate und 11 Tage alt war, also etwas älter als es die derzeit allgemein anerkannte Definition festlegt. Das Kind hatte zwei Tage zuvor eine Boosterimpfung Hexavac erhalten. Alle anderen SIDS-Fälle waren jünger als ein Jahr.

Der jetzt vorliegende Autopsiebericht zu Fall 5 kommt zu dem Schluss, dass das Kleinkind nach der Impfung im Zuge eines Fieberkrampfes an der Aspiration von Mageninhalt verstarb. Fieberkrämpfe können bei älteren Säuglingen und Kleinkindern unter extrazerebralen fieberhaften Infekten auftreten. Fieberkrämpfe nach Impfungen kommen gelegentlich vor und werden bei verschiedenen Kinderimpfungen berichtet (1). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 17. und 23. Monat, vor dem 6. Lebensmonat und nach dem 6. Lebensjahr sind Fieberkrämpfe selten. Etwa 2-4 % aller Kinder erleiden während der Kindheit mindestens einen Fieberkrampf (2, 3). Neben der charakteristischen Altersdisposition ist eine hereditäre Disposition zu frühkindlichen Gelegenheitsanfällen offenbar bedeutsam. Bei einem Drittel der Kinder findet man in der engeren Familie geclusterte Ereignisse, in etwa 5-10 % außerdem Hinweise auf das Vorkommen einer Epilepsie. Der Pathomechanismus der Anfallsauslösung ist im Detail nicht bekannt. Eine definierte Fieberschwelle gibt es nicht. Die Prognose von Fieberkrämpfen ist

insofern blande, als durch sie in der Regel keine direkte Schädigung des Gehirns hervorgerufen wird. Im langfristigen Verlauf sistieren Fieberkrämpfe in der Kindheit und hinterlassen zumeist keine Spätfolgen. Zwischen 2 und 5 % der Kinder entwickelt später eine Epilepsie. Der hier beschriebene tragische Verlauf, bei dem schließlich die Aspiration von Mageninhalt zum Ersticken führte, ist als eine ausgesprochene Seltenheit anzusehen.

Da in drei von den fünf hier diskutierten Fällen ein Krampfleiden in der Familie berichtet wurde, diskutierten die Experten auch diesen anamnestischen Befund als möglichen Risikofaktor. Allerdings ergaben die klinischen Beschreibungen der individuellen Fallberichte keine klaren Hinweise, dass Epilepsie in der Familie ein Risikofaktor sein könnte (5). Epilepsie ist als Risikofaktor für SIDS unbekannt. Auch Fieberkrämpfe in der Familienanamnese sind kein Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod (10). Erkrankungen, bei denen Krampfanfälle auftreten können wie Enzephalitis, Pertussis, Intoxikationen oder perinatale Hirnschädigung, können zwar einen tödlichen Verlauf nehmen, allerdings in der Regel nicht ohne vorausgegangene Klinik.

In den vier anderen Fällen ist die Todesursache bis heute ungeklärt. Wie in dem fünften wurden auch in diesen vier Fällen ein Hirnödem festgestellt. Bezüglich der Beurteilung der Hirngewichte sei darauf hingewiesen, dass diese von der Untersuchungsmethode abhängen. Auch gibt es offenbar keine allgemein verbindlichen Referenzbereiche.

Eine Reihe anderer Todesursachen sind zur Erklärung der Todesfälle in Erwägung zu ziehen. So könnten die zweifellos adäquat zu bewertenden pathologischen Befunde am Herzen im Fall 1 auf eine Myokarditis hinweisen. Auch eine andere Virusinfektion ist zu diskutieren, wenngleich die lymphatischen Organe keinerlei Stressreaktion zeigten. Eine Vielzahl von Stoffwechselerkrankungen wurde in einer kürzlich abgeschlossenen Untersuchung weitgehend ausgeschlossen.

Die makromorphologische und neurohistologische Befunderhebung sowie die virologische Untersuchung ergaben auch in den Fällen 2 und 3 keine eindeutige Todesursache. Die Diagnose "Plötzlicher Kindstod" (SIDS) ist hier schon aufgrund des Alters zu erwägen.

Im Fall 4 war der Herzbeutelerguss auffallend. Zwar ergaben die bisher durchgeführten virologischen Untersuchungen noch keinen eindeutigen Hinweis auf eine bestehende Infektion, jedoch ist der Nachweis von Enteroviren, die ja Myokarditiden auslösen können, in den Lymphknoten auffallend. Die Bedeutung des Nachweises von Adeno-Virus im Hirn lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten. Die vereinzelt entzündlichen Infiltrate im Hirn in den Fällen 2-4 sind durchaus mit einem frühen Stadium einer Virusinfektion (HHV6?) vereinbar, allerdings erscheint zweifelhaft, dass dies ursächlich für den Tod sein konnte.

Hervorzuheben ist, dass bei drei von fünf Kindern (Fall 1, Fall 2 und Fall 4) Hinweise auf eine mögliche Myo- bzw. Perikarditis, die ja durchaus Ursache eines plötzlichen Todes sein können, bestanden. Das ausgeweitete rechte Herz im Fall 2 deutet durchaus auch in die Richtung eines bestehenden Herzleidens hin.

Erhöhte Werte für die Mastzelltryptase (Fall 2, Fall 3 und Fall 4), weisen zwar grundsätzlich auf eine anaphylaktische Reaktion hin, allerdings ist zu berücksichtigen, dass Zellzerfall im Blut, das nach dem Ableben eines Menschen gewonnen wird, auch zu einer erhöhten Serumtryptase führen kann. Ferner sind erhöhte Werte der β -Tryptase auch bei Kindern mit SIDS gefunden worden (7). Eine Differenzierung von α - und β -Tryptase in den Fällen 2-4 ist bislang nicht durchgeführt worden.

Plötzliche und unerwartete Todesfälle ohne morphologisches Korrelat kommen in nahezu allen Altersgruppen vor. Derartige Todesfälle sind umso häufiger, je jünger die Personen sind. Als klassisches Beispiel gilt der plötzliche Kindstod (SIDS). Die Häufigkeit von SIDS hat einen Gipfel zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat und fällt dann asymptotisch ab. Charakteristisch für SIDS ist, dass es zumeist im Schlaf auftritt, bevorzugt in der Zeit von Mitternacht bis 6 Uhr morgens, so wie der Tod auch in den dargestellten Fällen im Schlaf eintrat. Als Risikofaktoren für SIDS gilt das Schlafen in Bauchlage (Fall 1, Fall 2 und Fall 5) als auch das Bedecken des Kopfes oder Gesichtes (Fall 3) (5). Geringfügige inflammatorische Reaktionen, wie in den oben beschriebenen Fällen, werden durchaus bei der Diagnose SIDS akzeptiert. Auch eine warme Umgebung wie im Fall 3 gilt als Risikofaktor für SIDS (6). Der Begriff "Plötzlicher Kindstod" wird heute definitionsgemäß für Sterbefälle im ersten Lebensjahr angewandt (5). Allerdings erscheint es biologisch wenig plausibel, den "Plötzlichen Kindstod" ausschließlich auf das erste Lebensjahr zu beschränken. So weist eine heute weniger gebräuchliche, ältere Definition des plötzlichen Kindstodes diese strikte Altersbegrenzung nicht auf (8).

Die Häufigkeit für den "Plötzlichen Kindstod" im 1. Lebensjahr beträgt nach Angaben des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2001 ca. 0,6 auf 1000 Lebendgeburten. Statistisch zufällig müssen Todesfälle demnach auch in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Eine detaillierte statistisch-epidemiologische Analyse der Todesfälle nach Gabe von hexavalenten Impfstoffen ist in Bearbeitung.

In zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Impfstoffen konnte bislang kein Zusammenhang zwischen SIDS und Impfungen gezeigt werden. Den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat erst kürzlich das Institute of Medicine umfassend dargestellt (9). Acht Meldungen, die das PEI nach Anwendung von hexavalenten Impfungen erhalten hat, bezogen sich auf die Diagnose "SIDS" bzw. auf Verdachtsfälle eines SIDS, die nicht bestätigt werden konnten, da entweder

eine Autopsie nicht durchgeführt wurde oder die Ergebnisse nicht zugänglich waren.

Zusammenfassend kommt das PEI zu dem Schluss, dass für die fünf vorgestellten Fälle mit tödlichem Ausgang die folgenden Ursachen zu diskutieren sind: Ersticken durch Aspiration im Fieberkrampf (Fall 5), Herzerkrankungen (Fall 1, Fall 2 und Fall 4) und/oder SIDS im 1. und 2. Lebensjahr (Fall 1, Fall 2, Fall 3 und Fall 4). Mit dem CPMP kommt auch das PEI zu dem Schluss, dass weder ein spezifisches Syndrom noch ein pathognomonischer Befund festgestellt werden konnte, die eine unerwünschte Wirkung der Impfung repräsentieren könnten. Hinzu kommt, dass bekannte Pathomechanismen entweder nicht den kurzen Zeitabstand zwischen Impfung und Eintritt des Todes (z.B. Immunkomplexreaktion oder immunologisch bedingte Enzephalopathie) oder den relativen Mangel an Symptomen (z.B. anaphylaktische Reaktion) erklären können.

Diskussion weiterer Argumente

Gelegentlich wird die Auffassung vertreten, dass mit der Zahl der Krankheiten, gegen die eine Impfung simultan schützen soll, die Belastung des Immunsystems und damit das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zunimmt. Wenn man dieser Auffassung folgt, sollte ein derartiger Zusammenhang eher mit der Zahl der verabreichten Antigene als mit der Zahl der Krankheiten, gegen die geschützt werden soll, zusammenhängen. Nun ist die Zahl der antigenen Determinanten, die vom Immunsystem erkannt werden, nicht ohne weiteres zu bestimmen, sie dürften auch individuell unterschiedlich sein, eine erste Näherung mag aber die Zahl der eingesetzten Proteine sein. Pentavalente Impfstoffe enthalten folgende Komponenten: Diphtherie-Toxoid (1 Protein), Tetanus-Toxoid (1 Protein), azelluläre Pertussis-Komponenten (2-3 Proteine, je nach Hersteller), HIB-Komponente (1 Protein) und inaktiviertes Poliovirus I-III (12 Proteine), insgesamt also 17-18 Proteine. Es ist schwer vorstellbar, dass eine zusätzliche Komponente mit einem einzigen Protein (HBsAg) einen qualitativ wesentlichen Unterschied ausmacht, insbesondere gegenüber der bisherigen Praxis, in der pentavalente Impfstoffe und ein Hepatitis B-Impfstoff parallel verabreicht werden. Auch sollte in die Überlegung einbezogen werden, dass das Immunsystem bei der Anwendung von Viruslebendimpfstoffen wie z.B. MMR mit einer vergleichbar großen Anzahl von viralen Proteinen (25) konfrontiert wird. Bei der Pneumokokkenimpfung werden bis zu 23 Serotypen verabreicht. Die Annahme, die geschilderten Fälle stellten ein eigenes Krankheitsbild dar, das durch eine höhere Anzahl von Krankheiten, gegen die der Impfstoff gerichtet sei, verursacht werde, lässt sich daher kaum aufrecht erhalten, wenn die Exposition des Immunsystems gegenüber Proteinen bei diesen und anderen Impfstoffen in Betracht gezogen wird.

Häufig wird auch gefordert, die Zahl der hier dargestellten Fälle mit der Zahl entsprechender Fälle nach Gabe pentavalenter Impfstoffe zu vergleichen. Ein solcher Vergleich ist aber auf der Basis des Spontanerfassungssystems nicht robust genug, um daraus valide Schlussfolgerungen ziehen zu können. Eine Meldung hängt nämlich von einer Reihe von Faktoren ab, deren Einfluss im Einzelfall nicht bekannt ist. Zu den Faktoren zählen:

1. Auftreten eines Ereignisses im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung
2. Bewusstwerden dieses Zusammenhanges beim beobachtenden Arzt
3. Erkennen der Möglichkeit eines Kausalzusammenhanges durch den Arzt
4. Tatsächliche Meldung durch den Arzt

Auch an den hier vorgestellten vier Fällen aus Deutschland wird deutlich, dass nicht nur Faktor 1 die Zahl der Meldungen beeinflusst, sondern auch die Faktoren 2 bis 4, denn drei der vier Meldungen wurden von einem einzelnen Arzt ausgelöst. Es besteht daher durchaus die Möglichkeit eines Bias in den Meldungen. Der Vergleich der Anzahl von Meldungen im Rahmen der Spontanerfassung ist stets mit einigen Unsicherheitsfaktoren behaftet. Quantitative Aussagen lassen sich daher nur aus prospektiven Studien gewinnen. Beachtenswert ist aber, dass dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 1995 bis 2002 im Rahmen der Spontanerfassung aus Deutschland gleichbleibend viele Meldungen eines plötzlichen Todes bei Kindern bis zum Alter von zwei Jahren in unterschiedlichem zeitlichen Abstand von einer Impfung gemeldet wurden. Die Anzahl der Meldungen über Todesfälle an das Paul-Ehrlich-Institut pro Jahr hat sich seit Einführung der Sechsfachimpfstoffe bislang also nicht geändert.

[nach oben](#)

Risiko-Nutzen Bewertung

Der wissenschaftliche Ausschuss (CPMP) der EMA, dem auch ein Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts angehört, hat sich auf seinen Sitzungen im April 2003 mit den Ergebnissen der Expertensitzungen befasst. Er kam auf der Basis der verfügbaren Daten zu folgendem Schluss:

- Eine Änderung des Nutzen-/Risikoprofils der hexavalenten Impfstoffe ist nicht ersichtlich, eine Änderung der Anwendung wird nicht empfohlen.
- Impfungen haben generell einen hohen Nutzen sowohl für die Gesundheit des Impflings als auch für die gesamte Bevölkerung. Der hohe Nutzen überwiegt bei weitem die Risiken der zugelassenen Impfstoffe, inklusive der Sechsfachimpfstoffe.

- Die Todesursachen sind in allen Fällen unklar, die vorhandenen Daten belegen einen ursächlichen Zusammenhang zur Impfung nicht. Mögliche andere Todesursachen bei den o.g. Fällen sind virale Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, allergische Reaktionen, Atemwegsobstruktionen und der Plötzliche Kindstod (SIDS).

Lediglich im Fall 5 könnte ein Bezug zu der auch in klinischen Studien beobachteten Reaktogenität der Sechsfachimpfstoffe gesehen werden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um leichtes und mittelschweres Fieber. Eine Fieberreaktion, die in der Regel die Aktivierung des Immunsystems anzeigt, kann, wie in der Gebrauchsinformation ausgeführt, zu Fieberkrämpfen führen. Beim Auftreten von Fieber ist daher die Behandlung mit Fieber senkenden Mitteln in Betracht zu ziehen.

Zweifellos macht insbesondere der plötzliche und ungeklärte Tod von Kindern betroffen. Das Paul-Ehrlich-Institut wird Studien initiieren, in denen solche Fälle möglichst vollständig erfasst und nach standardisierten Protokollen untersucht werden. Dabei wird das Augenmerk auch, aber nicht nur auf der Impfanamnese liegen. Wie auch in den beschriebenen Fällen, kann vielleicht der standardisierte Einsatz molekularbiologischer Methoden zur Diagnostik weiterführen.

Auch wenn der CPMP in Übereinstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut derzeit keine Änderung bei Anwendung dieser Impfstoffe empfiehlt, wird auf jede neue Meldung ganz besonderes Augenmerk gelegt werden, um - sofern notwendig - Maßnahmen zeitnah anzuordnen.

Unabhängig davon erinnert das Paul-Ehrlich-Institut erneut an die seit 1. Januar 2001 im Infektionsschutzgesetz verankerte Verpflichtung für Ärzte, jeden Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung zu melden. Plötzliche und unerwartete Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung sind gemäß dem Infektionsschutzgesetz dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Wünschenswert wäre es, wenn möglichst viele dieser unerwarteten Todesfälle einer Autopsie zugeführt werden könnten, damit eine möglichst weitgehende Klärung der Todesursache erfolgen kann. Die befriedigende Erfüllung der gesetzlichen Aufgabe des Paul-Ehrlich-Instituts, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen, zu bewerten und gegebenenfalls Maßnahmen durchzuführen, hängt unmittelbar mit der Quantität und der Qualität der Datenbasis ab.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird auch in Zukunft alle bei ihm eingehenden Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufmerksam nach Signalen durchsuchen und dann diese Signale auf nationaler und internationaler Ebene abklären lassen. Sollten Maßnahmen, die von der Änderung der Packungsbeilage bis zur Rücknahme der Zulassung reichen können, notwendig werden, werden diese zügig umgesetzt und bekannt gegeben.

[nach oben](#)

Literatur

1. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW et al (2001): The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine.
NEJM 345: 656-61.
Abstract
[\http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/345/9/656?maxtoshow=&HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&searchid=105986041
[\http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/345/9/656?maxtoshow=&HITS=20&hits=20&RESULTFORMAT=&searchid=105986041
2. Janowski J, Marlow B (2003): Seizures in children with fever: generally good outcome.
Text [\[http://www.neurology.org/cgi/reprint/60/2/E1.pdf\]](http://www.neurology.org/cgi/reprint/60/2/E1.pdf)
[\[http://www.neurology.org/cgi/reprint/60/2/E1.pdf\]](http://www.neurology.org/cgi/reprint/60/2/E1.pdf)
3. Mukherjee A, Murkerjee A (2002): Febrile Convulsion- An Overview
www.jimaonline.org/May2002/print_gpforum1.htm
4. Sullivan FM, Barlow SM.(2001): Review of risk factors for Sudden Infant Death Syndrome.
Paediatr Perinat Epidemiol 15: 144-200.
5. Kemp JS, Unger B, Wilkins D et al.(2000): Unsafe sleep practices and an analysis of bedsharing among infants dying suddenly and unexpectedly: results of a four-year, population-based, death-scene investigation study of sudden infant death syndrome and related deaths.
Pediatrics 106(3): e41.
Abstract
[\http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/106/3/e41?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&titleabst
[\http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/106/3/e41?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&titleabst
6. Verge A, Rognum TO (1999): Inflammatory responses in sudden infant death syndrome - past and present views.
FEMS Immunol Med Microbiol. 1: 25(1-2), 67-78 .
7. Buckley MG et al (2001): Elevated serum concentrations of beta-tryptase, but not alpha-tryptase, in Sudden Infant Death Syndrom (SIDS). An investigation of anaphylactic mechanisms.

Clin Ex Allergol 31: 1696-1704.

8. Bergmann AB, Beckwith JB, Ray CG ed. (1970): Sudden Infant Death Syndrome: Proceedings of the Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infants. Seattle: University of Washington Press
9. Institute of Medicine (2003): Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy
Text [<http://www.nap.edu/catalog/10649.html>].
10. Vestergaard M et al (2002): Febrile convulsions and sudden infant death syndrome. Archives of Disease in Childhood, 86:12: 127-126.
Abstract
[<http://adc.bmjournals.com/cgi/content/abstract/archdischild%3b86/2/125?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&a>]

Autor: Johannes Löwer

Erstellt: 22.07.2003

[nach oben](#)

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung der Bundesrepublik Deutschland.
Es fördert durch Forschung und Prüfung Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.