

An das
Niedersächsische Landesgesundheitsamt
Herrn Prof. Dr. A. Windorfer
Postfach 910761

30427 Hannover

Fax: 0511 4505 502

Nachrichtlich per Telefax:

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Herrn von Auer: 01888 441 4927

Herrn PD Dr. Kramer: 01888 441 4935

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, Herrn Dr. Gritz: 05852 2194

vom 30.06.2003

Pr -

+49 (0)6103 771000

+49 (0)6103 771240

08.08.03

Sechsfachimpfstoffe (Betreff)

Sehr geehrter Herr Prof. Windorfer,

Sie haben in Ihrem Schreiben vom 30.06.2003 verschiedene Punkte angemerkt, auf die ich – in Ergänzung zu den Telefongesprächen, die meine Mitarbeiter mit Ihnen geführt haben – kurz eingehen möchte. Dabei möchte ich zunächst den derzeitigen Sachstand zu den dem Paul-Ehrlich-Institut berichteten Todesfällen in engem zeitlichem Abstand von der Impfung mit einem der beiden Sechsfachimpfstoffen Hexavac (Aventis Pasteur MSD S.N.C., Frankreich) und Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgien) darstellen.

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 vier Stunden und 38 Tagen. Die Meldungen stammen aus Deutschland (13), Österreich (1) und Südafrika (2). Vierzehn Meldungen erfolgten spontan, zwei Meldungen (Südafrika) im Rahmen klinischer Studien. Fünf Fälle, davon vier aus Deutschland, 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 (z.B. Hirnödeme) nicht unmittelbar die Diagnose "Plötzlicher Kindstod" (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) gestellt wurde, wurden als ein Signal aufgefasst.

Da es sich bei Hexavac und bei Infanrix Hexa um Impfstoffe mit einer zentralen Zulassung handelt, informierte das Paul-Ehrlich-Institut die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) am 28.02.2003 und bat um eingehende Untersuchung eines möglichen kausalen Zusammenhanges. Diese Information erfolgte gemäß der Empfehlung "Crisis management plan regarding centrally authorised products for human use", die mit anderen Dokumenten und Leitlinien als "Volume 9 Pharmacovigilance" von der Europäischen Kommission veröffentlicht worden ist (<http://pharmacovigilance.europa.eu/F2/eudralex/vol-9/home.htm>). Die EMA ver-

anlasste eine umfassende Bewertung aller bekannten Todesfälle nach Sechsfachimpfung, nicht nur der fünf Indexfälle. Zusätzlich erfolgte eine erneute medizinische Bewertung aller Meldungen zentralnervöser Komplikationen, wobei auch eine vergleichende Analyse zu anderen in Europa zugelassenen Kinderimpfstoffen durchgeführt wurde. Dabei wurden Meldungen, die Hinweise auf einen erhöhten Hirndruck, schrilles Schreien, Hirnödeme und Enzephalitis/Enzephalopathie enthielten, ganz besonders sorgfältig bewertet. Die EMA berief ferner im März und im April 2003 Treffen mit europäischen (auch deutschen) 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 Hirnpost mortem, die initial als Signal aufgefasst worden waren, 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 Arzneispezialitätenausschuss der EMA, CPMP, hat sich auf seinen Sitzungen im April 2003 mit den Ergebnissen der Expertensitzungen befasst. Er konnte weder ein spezifisches Syndrom noch einen pathognomonischen Befund identifizieren, der eine unerwünschte Wirkung der Impfung darstellen könnte. Auf der Basis der verfügbaren Daten kam er zu dem Schluss, dass eine Änderung des Nutzen-/Risikoprofils der hexavalenten Impfstoffe nicht ersichtlich ist und daher eine Änderung der Anwendung nicht empfohlen werden muss. Auch wenn Maßnahmen aktuell nicht für notwendig erachtet wurden, hat der CPMP doch eine weitere Abklärung des Signals unter Einbeziehung der verschiedensten Arbeitsgruppen des CPMP sowie externer, unabhängiger Wissenschaftler und erfahrener Klinikern veranlasst. Als Beispiel sei erwähnt, dass zusätzliche präklinische Versuche geplant sind. Ferner wird derzeit das Design von Studien zur epidemiologischen Überprüfung des Signals erarbeitet und retrospektive Kalkulationen durchgeführt.

Mit Recht fordern Sie, dass alle relevanten Fälle von einem unabhängigen Expertengremium bewertet werden sollten. Wie erläutert, hat diese Bewertung auf europäischer Ebene unter Beteiligung deutscher Fachleute stattgefunden und wird auch in Zukunft stattfinden. Ein Mehrgewinn durch die Beurteilung durch ein nationales Gremium ist mir nicht unmittelbar ersichtlich. Vollständigkeitshalber möchte ich noch darauf hinweisen, dass die Experten in europäischen Gremien mögliche Interessenkonflikte vor den Sitzungen offen zu legen haben, damit über ihre Beteiligung entschieden werden kann.

In Ihrem Schreiben erwähnen Sie Fälle über neurologische Komplikationen, die den Gesundheitsbehörden in Niedersachsen bekannt geworden sind. Die Fälle wurden und werden eingehend recherchiert und fortlaufend mit Experten in der EU bewertet. Allerdings sind nicht alle Meldungen auf Grund fehlender Informationen abschließend zu bewerten. So wurde in einem Fall, der durch das Gesundheitsamt Wolfsburg gemeldet wurde, sowohl vom Paul-Ehrlich-Institut als auch vom pharmazeutischen Unternehmer Kopien des Krankenhausberichtes und weiterer Befunde angefordert, ohne dass sie bisher vorliegen.

Trotzdem ist der Kausalzusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Sechsfachimpfung als eher unwahrscheinlich zu bewerten. Nach Auskünften, die der pharmazeutische Unternehmer erhalten hat, war es nämlich einen Tag nach Impfung zu einer Meningitis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom gekommen. Die Klinik vermutet daher eine bakterielle Sepsis. Nach Eingang weiterer Daten wird der Fall abschließend in Abstimmung mit den EU-Behörden bewertet.

Die Ergebnisse der ersten Expertentreffen wurden von der EMEA nach Beratung mit dem CPMP auf der Homepage der EMEA am 28.04.2003 veröffentlicht (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/851903en.pdf>). Zum damaligen Zeitpunkt wurde von der EMEA in Übereinstimmung mit dem CPMP diese Information für ausreichend und sachgerecht angesehen, da wie bereits erwähnt weitere regulatorische Maßnahmen nicht eingeleitet wurden. Im Sinne der Leitlinie der Europäischen Kommission "Conduct of pharmacovigilance for centrally authorised products" (<http://pharmacos.eurda.org/F2/eurdlex/vol-9/home.htm>), in der eine koordinierte Information durch die Behörden der EU-Mitgliedsländer über mögliche Arzneimittelrisiken in enger Absprache mit der EMEA gefordert wird, hat das Paul-Ehrlich-Institut zeitgleich eine Information für die Fachkreise auf seiner Homepage veröffentlicht (<http://www.pei.de/professionals/hexavalente.htm>).

Sie haben hervorgehoben, dass das Paul-Ehrlich-Institut die Landesbehörden nicht informiert habe. Üblicherweise erfolgt der Informationsaustausch über Arzneimittelrisiken gemäß der „Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (BAnz. Nr. 114 vom 26.06.1980)“. Die Einleitung eines Stufenplanverfahrens der Stufe 1 oder 2 auf nationaler Ebene ist bei zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln, für die die Europäische Kommission und mithin die EMEA zuständig sind, der Informationsaustausch mit dem pharmazeutischen Unternehmer also auf europäischer Ebene abläuft, wenig sachgerecht. Insofern unterblieb im konkreten Fall auch die Information im Rahmen der Einleitung des Stufenplanverfahrens Stufe 1. Gleichwohl wurden die Länder zeitnah informiert, auf der letzten Routinesitzung nach dem Stufenplan am 06.05.2003 wurde der Sachstand zu den Todesfällen nach beiden Sechsfachimpfstoffen durch das Paul-Ehrlich-Institut ausführlich dargelegt. Ich stimme aber mit Ihnen überein, dass ein Bedarf besteht, die Einbindung der zuständigen Länderbehörden bei Verfahren zur Arzneimittelsicherheit zentral zugelassener Produkte zu regeln. Um in Zukunft die Länder jedoch bei möglichen Anfragen aus Fachkreisen und aus der Öffentlichkeit zu unterstützen, wird das Paul-Ehrlich-Institut, soweit möglich, den Ländern vorab Kenntnis über geplante Veröffentlichungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit zukommen zu lassen.

Ihrer Sorge, dass Eltern und impfende Ärzte in hohem Maße durch die Berichte über Todesfälle in zeitlich engem Abstand von der Impfung mit Hexavac oder Infanrix Hexa beunruhigt werden könnten, hat das Paul-Ehrlich-Institut insofern Rechnung getragen, als eine ausführliche Darstellung und Bewertung der dem Paul-Ehrlich-Institut nach der Zulassung berichteten Todesfälle im August-Heft der Zeitschrift „Kinder- und Jugendarzt“ sowie auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlicht werden wird. Die vorläufige Version ist Ihnen bereits zur Kenntnis gebracht worden. Die entgültige Version, bei der Kommentare der EMEA und des CPMP-Vorsitzenden berücksichtigt wurden, wird den Ländern mit getrennter Post zukommen. Die relativ späte Veröffentlichung ist darauf zurückzuführen,

dass wesentliche Untersuchungen zu den Einzelfällen noch ausstanden und eine Abstimmung mit der EMEA und dem CPMP notwendig war.

In Ihrem Schreiben gehen Sie auf die besondere Problematik der Impfaufklärung durch den impfenden Arzt ein. Das Paul-Ehrlich-Institut spielt keine direkte Rolle bei der Festlegung des Inhalt der zu leistenden Aufklärungsgespräche. Allerdings ist es Aufgabe des Paul-Ehrlich-Instituts, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Nebenwirkungen in der Fach- und Gebrauchsinformation kontinuierlich abzubilden. Die dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz bzw. Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz werden vom Paul-Ehrlich-Institut wissenschaftlich bewertet und für die Arzneimittelsicherheit genutzt, z.B. in dem Sinne, dass die Fach- und Gebrauchsinformationen kontinuierlich hinsichtlich des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes überprüft und gegebenenfalls abgeändert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut geht davon aus, dass in der Regel die Fachinformation als Grundlage der Aufklärung dienen kann.

Dem Paul-Ehrlich-Institut ist es ebenfalls ein großes Anliegen, die gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen transparent zu machen und im wissenschaftlichen Kontext darzustellen. Diesbezüglich hat das Paul-Ehrlich-Institut unter großer Kraftanstrengung bereits punktuell die Daten zusammengefasst und veröffentlicht. Eine umfassende Veröffentlichung der Meldungen, vergleichbar mit denen des CDC (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5201a1.htm>), ist derzeit in Vorbereitung.

Abschließend möchte ich nochmals betonen, dass Daten der Spontanerfassung nicht geeignet sind, die Inzidenz bestimmter Nebenwirkungen nach Impfungen zu ermitteln. In der Regel ist es nur möglich, Signale zu generieren. Die Überprüfung der so gewonnenen Signale hat durch andere Methoden wie epidemiologische Studien zu erfolgen. Auch hier wäre u.U. eine Unterstützung der Länder wertvoll.

Sehr geehrter Herr Prof. Windorfer, Ihr Schreiben an mich hat, wie ich verschiedenen Briefen entnehmen muss, eine weite Verbreitung gefunden. Ich bitte Sie daher um Ihre Zustimmung, Ihren Brief sowie mein Antwortschreiben auf den nur für Ärzte zugänglichen Seiten unserer Internetpräsentation veröffentlichen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. J. Löwer