



„Unerklärte Fälle von plötzlichem Kindstod kurz nach hexavalenter Impfung“ (Zinka et al, Vaccine, 09.03.2005): Zusammenfassung des Originalartikels und Stellungnahme

Im Oktober 2000 wurden in der Europäischen Union in einem zentralen Zulassungsverfahren über die "European Agency for Evaluation of Medicinal Products" (EMA) zwei hexavalente Kombinationsimpfstoffe zugelassen (Hexavac®, Sanofi Pasteur MSD und Infanrix hexa®, Glaxo SmithKline Biologicals). Sie schützen vor Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b sowie Hepatitis B.

Bis zum 31. März 2003 waren 5 Todesfälle (4 aus Deutschland, 1 aus Österreich) gemeldet worden, die in engem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe eines hexavalenten Impfstoffes auftraten. Da von einem zeitlichen - und nicht kausalen - Zusammenhang ausgegangen wurde, hielt die EMA in mehreren Stellungnahmen an der Zulassung beider hexavalenten Impfstoffe fest. Die "Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen" der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DAKJ) nahm dazu damals ebenfalls Stellung und empfahl die fortgesetzte Verwendung von hexavalenten Impfstoffen (1).

Der "Letter to the editor" der Autoren Zinka *et al.* vom 9. März 2005 an die Zeitschrift *Vaccine* mit dem Titel "Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination" (Unerklärte Fälle von plötzlichem Kindstod kurz nach hexavalenter Impfung) versucht, eine Verbindung zwischen hexavalenten Impfstoffen und dem plötzlichen Kindstod (SID) herzustellen (2).

Der Leserbrief enthält folgende zentrale Aussagen.

- Rechtsmedizinische Untersuchung von 6 Fällen plötzlichen Kindstods innerhalb von 48 Stunden nach einer Impfung mit einem hexavalenten Impfstoff (Hexavac® oder Infanrix hexa®) in den Jahren 2001 bis 2004.
- Die Kinder, 3 Mädchen und 3 Jungen, waren im Alter von 4-17 Monaten verstorben.
- 5 Kinder hatten den Hexavac® Impfstoff erhalten, ein Kind Infanrix hexa®.
- Alle 6 Kinder waren 1-2 Tage nach der Impfung tot aufgefunden worden.
- Autopsien der Kinder ergab bei allen 6 ein ausgeprägtes Hirnödem, welches andere SID-Kinder nicht aufwiesen und diverse neuropathologische Befunde.
- Bei 3 von 6 Kindern wurden erhöhte Werte von Mastzell-Tryptase und IgE festgestellt, wobei jedoch keine anerkannten Referenzwerte vorliegen.
- Als Todesursache wird eine anaphylaktische Reaktion mit einer verzögerten Immunreaktion vorgeschlagen.
- Obwohl ein Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Tod der Kinder nicht nachgewiesen werden kann, schlagen die Autoren vor, zur Verwendung von pentavalenten Impfstoffen zurück zu kehren.

Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt (Vorsitzender der STIKO) und Mitarbeiter (3), Prof. Dr. Rüdiger von Kries (4) und Mag. Dr. Wolfgang Maurer (5) haben zu dem "Letter to the editor" kritisch Stellung bezogen.

Sie weisen darauf hin, dass ein "Letter to the editor" bei der Zeitschrift "Vaccine" nicht durch ein peer-review System läuft, und eine Veröffentlichung somit keine Garantie für dessen Qualität bedeutet.

Folgende Kritikpunkte an dem Artikel wurden durch die o.g. Autoren geäußert:

1. Grundlegende Informationen zu den Fällen fehlen

- Es fehlen genaue Angaben zu Alter, Gewicht, Größe, Familiengeschichte, Geschichte des Kindes, Krankengeschichte, Entwicklungsstatus des Kindes anhand vorhergegangener Vorsorgeuntersuchungen, Ergebnisse des Guthrie-Tests und Tests auf andere Stoffwechselstörungen sowie genetische Tests.
- Detaillierte Angaben über den Impfstatus der Kinder und über die Anzahl an erhaltenen hexavalenten Impfstoffdosen fehlen.
- Angaben zu besonderen Umständen oder potentiellen Risikofaktoren für den Tod (z. B. Schlafposition, Art des Bettes, Decken und Kissen) fehlen.

2. Informationen zu den durchgeführten Untersuchungen fehlen

- Es fehlen Angaben darüber, welches Autopsie-Protokoll verwendet wurde.
- Es fehlen Angaben darüber, welche Tests mit welchen Fällen durchgeführt wurden.
- Es ist nicht klar, ob histologische Untersuchungen an allen Organen durchgeführt wurden und wenn nicht, warum nicht.
- Für die Fälle, in denen die Histologie eine Enzephalitis mit Nekrose nahe legt, fehlen Angaben über folgende mikrobiologische Tests:
 - es fehlen Angaben, ob und welche virologischen Tests (Virusisolation, PCR) durchgeführt wurden.
 - die Daten über die Mastzell-Tryptase und IgE-Werte sind widersprüchlich.

3. Die präsentierten Daten sind nicht durch eine systematische Analyse erfasst worden und sind deswegen wissenschaftlich nicht aussagekräftig

- Es ist nicht ersichtlich, wie die Bewertung eines "extraordinary brain oedema" (außergewöhnlich ausgeprägtes Hirnödem) zustande kommt (persönlicher Eindruck bei der Autopsie, Gewicht des Gehirns im Vergleich zu einer Referenz oder histologische Ergebnisse?).

4. Statistische Berechnungen und Schätzungen

- Die Hochrechnungen auf etwa 50 impfassozierte SID-Fälle in Deutschland zwischen 2001 und 2004 entbehren jeder statistischen Grundlage.
- Fast gleichzeitig mit der Einführung der hexavalenten Impfstoffe wurde das Meldewesen für Adverse Events (AE) verschärft. Seitdem ist ein kontinuierlicher Rückgang der SID-Inzidenz in Deutschland beobachtet worden, keine Steigerung, wie die Autoren darzustellen versuchen.

5. Sachliche Fehler und Mängel

- Die Autoren sind mit der Terminologie im Impfbereich nicht vertraut (z. B. "hexavalent sera" – es handelt sich aber nicht um passive Impfungen, was der Begriff "Sera" impliziert, sondern um aktive Immunisierungen). Keiner der zugelassenen hexavalenten Impfstoffe (Hexavac®, Infanrix hexa®) enthält Hepatitis B Serum, sondern rekombinantes Hepatitis B Oberflächenantigen.
- Ebenso wenig enthalten die Impfstoffe eine Influenza Komponente, sondern Haemophilus influenzae Typ B-Polysaccharid an Trägerprotein konjugiert.
- Das im Artikel angegebene Impfschema ist so nicht korrekt und wird so auch nach Empfehlungen der STIKO in Deutschland und Österreich nicht angewendet.
- Der Titel des Artikels impliziert, dass eine Erklärung für SID-Fälle gefunden sei – die Bezeichnung SID bedeutet aber per Definition eine Ausschlussdiagnose, d.h. dass keine eindeutige Todesursache gefunden werden kann.
- Das Stadium "infancy" (Säuglingsalter), in dem (per Definition) SID-Fälle auftreten können, endet mit dem 1. Geburtstag – folglich ist mindestens einer der Todesfälle kein SID-Fall.
- Die Autoren zitieren veraltete Literatur (z.B. aus den Jahren 1985 und 1971), die keinerlei Aussage über die Todesfälle zulässt, aber nicht die neueren Literaturquellen, die zu anderen Ergebnissen kommen.

- Die Autoren stellen die These auf, dass die Werte für die Mastzell-Tryptase bei 3 von 6 Kindern erhöht war – erhöhte Werte finden sich aber auch bei anderen SID-Fällen ohne Zusammenhang zu Impfungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Leserbrief von Zinka *et al.* Sachfehler und auch Verfahrensfehler aufweist. Die Untersuchungsergebnisse wurden nicht wissenschaftlich korrekt mitgeteilt. Deswegen sind auch die Folgerungen über eine mögliche Gefährdung durch hexavalente Impfstoffe auf der Grundlage der vorgelegten Ergebnisse nicht glaubhaft und nachvollziehbar.

Es ist bekannt, dass kein Impfstoff zu 100% sicher und effektiv sein kann. Deswegen ist die Meldung und genaue Untersuchung von "Adverse Events" (AE) nach Impfungen von großer Bedeutung und muss sehr ernst genommen werden. Alle bisher durchgeführten Studien, die einem hohen wissenschaftlichen Anspruch genügen, zeigen eine große Sicherheit und Effektivität von hexavalenten Impfstoffen.

Unbeschadet dessen hat eine kürzlich publizierte Untersuchung von Prof. Dr. med. R. von Kries und Kollegen für einen der beiden hexavalenten Impfstoffe (Hexavac®) ein "Signal" für einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfung im 2. Lebensjahr (nicht aber im 1. Lebensjahr!) und plötzlichem Tod ergeben (6): binnen 24 Stunden nach der 4. Impfdosis im 2. Lebensjahr kam es zu 2 Todesfällen bei nach statistischer Wahrscheinlichkeit erwartet 0,06 Fällen, binnen 48 Stunden waren es 3 Fälle (erwartet 0,13). Als Konsequenz aus dieser Beobachtung wurde vom Robert Koch-Institut kürzlich eine prospektive Untersuchung begonnen, um einen eventuellen kausalen Zusammenhang zu verifizieren.

Wir fordern alle impfenden Ärztinnen und Ärzte auf, Impfungen wie bisher gemäß den Empfehlungen der STIKO (4) einschließlich Hepatitis B zeitgerecht durchzuführen. Dazu steht zur Zeit ein hexavalenter Impfstoff (Infanrix hexa®) zur Verfügung, der es erlaubt, die Zahl der notwendigen Injektionen für das zu impfende Kind gering zu halten.

Wir möchten daran erinnern, dass gemäß Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht für den "Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung" besteht (7).

Quellen:

1. Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen (Mitglieder: Bartmann P, Heininger U, Huppertz HI, Kinet M, Korenke G Ch, Schick KH): Stellungnahme zur Sicherheit von hexavalenten Kombinationsimpfstoffen. Monatsschr Kinderheilkd 151:788 (2003)
2. Zinka B, Rauch E, Buettner A, Rueff F, Penning R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine. 2005 May 18; [Epub ahead of print]
3. Schmitt HJ, Siegrist CA, Salmaso S, Law B, Booy R. B. Zinka et al., Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine. 2005 Aug 3; [Epub ahead of print]
4. von Kries R. Comment on B. Zinka et al., Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine. 2005 Aug 1; [Epub ahead of print]
5. Maurer W. Death following hexavalent vaccination. Vaccine, Letter to the editor, (in press)
6. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? Eur J Pediatr. 2005;164:61-9.
7. <http://www.pwi.de/uaw/ifsg.htm>

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Mitglieder: Bartmann P, Heininger U (Vorsitzender), Huppertz HI, Klein R, Kinet M, Korenke G Ch

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Niethammer, Generalsekretär

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. | Eichendorffstr. 13 | 10115 Berlin | Tel 030.4000588-0 | Fax 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.d