

TODESFÄLLE NACH SECHSFACHIMPFUNG

Vorsichtige Entwarnung

TOKEN-Studie: Datenbasis reicht aber nicht aus, um einen Zusammenhang zweifelsfrei zu widerlegen. Eine Klärung könnte nur über ein Impfregeister erfolgen.



Foto: Siegenbild

Die im Robert-Koch-Institut durchgeführte „Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat“ (TOKEN-Studie) ist ein Paradebeispiel dafür, wie schwierig es für die Bundesinstitut ist, Kausalitäten ohne Mortalitäts- und Impfregeister prüfen zu wollen. Die Studie war initiiert worden, nachdem Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit Sechsfachimpfungen beobachtet worden waren. Von Juli 2005 bis Juli 2008 wurden 254 plötzliche und unerwartete Todesfälle (unexplained sudden unexpected deaths, uSUD) mit dem Ziel untersucht, mögliche Kausalitäten zu den vorangegangenen Impfungen aufzudecken (*Methodik: siehe Kasten*).

Trotz intensiver Bemühungen waren nur knapp 40 Prozent der angesprochenen Eltern zur Studien-

teilnahme bereit. Eltern von kurz nach einer Impfung gestorbenen Kindern zeigten eine höhere Teilnahmebereitschaft als Eltern von ungeimpften Kindern oder von Kindern, bei denen die Impfung bereits länger zurücklag. Zudem wurden kürzlich geimpfte Säuglinge im Alter von zwei bis neun Monaten durch die rechtsmedizinischen Institute mit einer höheren Quote in die Studie eingeschlossen, als das für die Gesamtgruppe der plötzlich und unerklärt gestorbenen Kinder der Fall war. Durch diese beiden Quellen der bevorzugten Teilnahme kürzlich geimpfter Kinder sind exponierte Fälle in der Studie überrepräsentiert (selection bias).

Während die zweite beschriebene Bias-Quelle durch eine adäquate Datengewichtung korrigiert werden konnte, ist die Selbstselektion von

Die Sechsfachimpfung soll schützen vor Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus, Hepatitis B, Polio, Haemophilus influenzae Typ B.

Eltern kürzlich geimpfter Kinder aus methodischen Gründen nicht korrigierbar. Dies führt zu einer nicht quantifizierbaren Überschätzung der Zusammenhänge und erschwert die Interpretation der Studienergebnisse.

Ergebnisse und Interpretation:

Die geplante Hauptauswertung der Studie zeigt ebenso wie die Zusatzauswertungen, dass das Risiko für einen plötzlichen Tod innerhalb von einer Woche nach Sechsfachimpfung nicht erhöht war. Die Analyse der Self-Controlled-Case-Series-Methode (SCCS) ergab ein Relatives Risiko von 0,59 (95%-Konfidenzintervall 0,26–1,33). Entsprechend der SCCS-Analyse differenziert für den ersten und zweiten Teil der Woche nach Sechsfachimpfung ist das Risiko für uSUD innerhalb der ersten drei Tage nicht statistisch signifikant erhöht (RR 1,54; 95%-KI 0,67–3,54). In den Tagen vier bis sieben zeigte sich ein geringeres Risiko, das ebenfalls nicht signifikant war (RR 0,11; 95%-KI 0,01–1,01). Auch die Fallkontrollauswertung stützt die Aussage, dass innerhalb von drei Tagen nach Sechsfachimpfung kein erhöhtes Risiko besteht (adjustiertes OR 1,11; 95%-KI 0,36–3,43).

Differenzierung nach Lebensalter: Die oben genannten Ergebnisse gelten für den gesamten Zeitraum des zweiten bis 24. Lebensmonats. Betrachtet man isoliert den zweiten bis zwölften Lebensmonat, sind die Ergebnisse nahezu identisch (für die ersten drei Tage nach Sechsfachimpfung: RR 1,33; 95%-KI 0,54–3,26). Auswertungen für das zweite Lebensjahr allein erbrachten

METHODIK DER TOKEN-STUDIE

In der bundesweit durchgeführten TOKEN-Studie wurden Fragebogenangaben von Eltern und behandelnden Ärzten, Impfunterlagen und Obduktionsergebnisse zusammengeführt und wissenschaftlich ausgewertet. Bei der Durchführung wurde das Robert-Koch-Institut von Gesundheitsämtern, rechtsmedizinischen Instituten und Kinderärzten unterstützt.

Die Studie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit und dem Paul-Ehrlich-Institut inhaltlich und finanziell gefördert. An der Finanzierung waren zusätzlich die beiden pharmazeutischen Firmen Sanofi-Pasteur-MSD und Glaxosmithkline Biologicals beteiligt. Es war vertraglich festgelegt, dass die Sponsoren der pharmazeutischen Indus-

trie weder Einfluss auf das Design und die Durchführung der Studie noch Zugang zu den Daten hatten. Die Planung und Durchführung der Studie wurde von einem hierzu berufenen international besetzten, interdisziplinären wissenschaftlichen Beirat begleitet.

Die statistische Untersuchung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Impfungen und plötzlich unerwarteten Todesfällen erfolgte mit der Self-Controlled-Case-Series-Methode. Abgesichert wurden die Ergebnisse durch eine zusätzliche Auswertung im Fallkontrolldesign. In einem gesonderten rechtsmedizinischen Studienteil wurde bei standardisiert obduzierten Fällen nach Hinweisen auf einen gemeinsamen Pathomechanismus gesucht.

wegen geringer Fallzahlen (nur ein Fall innerhalb von drei Tagen nach Sechsfachimpfung) keine verwertbaren Ergebnisse (RR 5,59; 95%-KI 0,62–50,18). Das extrem weite Konfidenzintervall zeigt die große Unsicherheit dieser Berechnung, deren Ergebnis weit von einer statistischen Signifikanz entfernt ist.

Zusätzlich, ursprünglich nicht geplante („post-hoc-exploratorische“) Auswertungen deuten darauf hin, dass sich das Risiko von uSUD kurz nach Sechsfachimpfungen danach unterscheidet, ob zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Neun von zehn Kindern, die innerhalb von drei Tagen nach Sechsfachimpfung starben und für die Informationen über zusätzliche Risikofaktoren vorlagen, hatten mindestens einen anerkannten Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod: Schlafen in Bauchlage und/oder Rauchen der Mutter.

Die zusätzlichen Auswertungen deuten darauf hin, dass das Risiko, innerhalb von drei Tagen nach einer Sechsfachimpfung zu sterben, für Kinder, die in Bauchlage zum Schlafen gelegt wurden, höher ist (RR 2,78; 95%-KI 0,70–10,98) als für Kinder, die in andere Schlafpositionen gelegt wurden (RR 1,58; 95%-KI 0,53–4,70).

Aber selbst für Kinder, die in Bauchlage zum Schlafen gelegt wurden, war das Risiko, innerhalb einer Woche nach Sechsfachimpfung zu sterben, nicht erhöht (RR 0,99; 95%-KI 0,25–3,89 versus RR 0,69; 95%-KI 0,25–1,92 für in andere Schlafpositionen gelegte Kinder).

Verschiedene Impfpräparate

Die meisten Kinder waren mit Sechsfach- oder Fünffachimpfstoffen geimpft. Allerdings ist eine Beurteilung von möglichen Unterschieden zwischen Sechsfach- und Fünffachimpfstoffen wegen der geringen Anzahl fünffach geimpfter Fälle und Kontrollen nicht möglich. Bei gemeinsamer Auswertung von Sechsfach- und Fünffachimpfungen liegt in den ersten drei Tagen nach Impfung das berechnete relative Risiko etwas höher (RR 2,19; 95%-KI 1,08–4,45) als nach einer Sechsfachimpfung allein. Für die

gesamte erste Woche nach Sechsfach- oder Fünffachimpfungen war das uSUD-Risiko nicht erhöht (RR 0,92; 95%-KI 0,47–1,81).

Trotz der sehr geringen Fallzahlen für Fünffachimpfungen wurde für diese Untergruppe eine zusätzliche, ungeplante („exploratorische“) SCCS-Analyse durchgeführt und für den Zeitraum von drei Tagen nach Fünffachimpfung ein erhöhtes relatives Risiko von 8,11 (95%-KI 1,81–36,24) berechnet. Das sehr weite Konfidenzintervall zeigt die große Unsicherheit dieser Berechnung. Für die gesamte erste Woche nach Fünffachimpfungen wurde ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko berechnet (RR 5,40; 95%-KI 1,25–23,33). Allerdings trugen nur 14 fünffach geimpfte Fälle (vier davon innerhalb von drei Tagen nach Impfung) zu dieser Berechnung bei.

Zusätzlich gab es eine besonders hohe Teilnahmebereitschaft bei Eltern, deren Kinder kurz nach einer Fünffachimpfung gestorben waren. Diese Selbstselektion und die sehr geringe Fallzahl schränken die Möglichkeit einer Interpretation entscheidend ein.

Obwohl ein Vergleich der Risikoschätzer für Sechs- und Fünffachimpfung angesichts der Schwächen dieser Studie nur mit größter Zurückhaltung vorgenommen werden sollten, stützen die Ergebnisse jedenfalls nicht die Einschätzung, dass Sechsfachimpfstoffe ein höheres Risiko haben könnten als Fünffachimpfstoffe. Aus anderen Datenquellen, zum Beispiel den Melde-daten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und der deutschen GeSID-Studie (German Study on Sudden Infant Death) zum Zusammenhang zwischen Impfungen und plötzlichem Kindstod aus den Jahren 1998 bis 2001, liegen keine Hinweise auf mögliche Risiken von Fünffachimpfstoffen vor.

Zusätzliche pathologische Untersuchungen: Im rechtsmedizinischen Studienteil sollte die Frage geklärt werden, ob ein gemeinsamer Pathomechanismus für plötzliche Todesfälle nach Impfungen identifiziert werden kann. Aus früheren Beobachtungen war der Verdacht entstanden, dass bei Todesfällen kurz

nach Impfungen gehäuft ein Hirn-ödem vorliegen könnte. Das in der Studie berechnete Verhältnis von Körper- und Hirngewicht stützt diese Auffassung nicht. Keine der umfassenden postmortalen Untersuchungen führte zu Ergebnissen, die bei den 14 untersuchten Todesfällen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen auf einen gemeinsamen Pathomechanismus hindeuten.

Schlussfolgerungen

Angesichts der deutlichen Limitationen dieser Studie können die meisten Fragen nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der TOKEN-Studie sehr wahrscheinlich die Zusammenhänge zwischen Impfung und uSUD-Risiko überschätzen. Auf der anderen Seite kann davon ausgegangen werden, dass das wahre Risiko nicht über den in der Studie berechneten Werten liegt. Innerhalb von einer Woche nach Impfung konnte kein erhöhtes Sterberisiko belegt werden.

Die Hauptlimitation der TOKEN-Studie liegt in der relativ geringen und dazu selektiven Teilnahmebereitschaft. Erschwerend kam hinzu, dass die Eltern aufgrund geltender Datenschutzbestimmungen vom Studienteam nicht direkt kontaktiert werden durften. Trotz Unterstützung auf Länderebene und durch die Gesundheitsämter konnte unter den gegebenen Bedingungen keine quantitativ und qualitativ ausreichende Datenbasis realisiert werden, um die Studienfragen zweifelsfrei zu klären.

Aus diesen Erfahrungen wird der Schluss gezogen, dass in Deutschland die Klärung der gestellten Studienfragen nur erfolgen könnte, nachdem ein Mortalitäts- und ein Impfregeister etabliert wären, über die eine Zusammenhangsanalyse auf pseudonymisierter Fallebene geleistet werden könnte.

Dr. med. Vera Zylka-Menhorn

*Projektleiter: PD Dr. med. Martin Schlaud
Fachgebiet Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, Präventionskonzepte,
Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Robert-Koch-Institut,
E-Mail: m.schlaud@rki.de*

Die vollständigen Ergebnisse der Studie stehen in einem ausführlichen englischsprachigen Studienbericht sowie einer deutschsprachigen Zusammenfassung zur Verfügung (www.rki.de/token).