

Robert Koch-Institut

**Studie über Todesfälle bei Kindern im
2. bis 24. Lebensmonat
(TOKEN-Studie)**

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Hintergrund und Studienziele

Seit 2005 wurden jedes Jahr in Deutschland um die 680.000 Babys geboren. Plötzliche, ungeklärte Todesfälle in den ersten beiden Lebensjahren treten glücklicherweise nur sehr selten auf. In den letzten 20 Jahren hat sich ihre Zahl stetig verringert. Während im Jahr 1991 über 1.000 Fälle auftraten, waren es 2007 in Deutschland nur noch 248. Gründe für diesen Rückgang liegen in der deutlich verbesserten medizinischen Versorgung Frühgeborener und der Entdeckung und stärkeren Vermeidung des wichtigsten Risikofaktors für den plötzlichen Kindstod: das Schlafen von Säuglingen in Bauchlage.

Am 23. Oktober 2000 wurden in europäischen Zulassungsverfahren zwei Sechsfachimpfstoffe, Infanrix Hexa[®] and Hexavac[®], zugelassen. Nach der Zulassung erweckten Spontanmeldungen über plötzliche und unerwartete Todesfälle von Kindern im Alter von bis zu 2 Jahren kurz nach einer Sechsfachimpfung den Verdacht, es könne ein Zusammenhang zwischen Sechsfachimpfungen und dem Risiko für einen plötzlichen, unerwarteten Tod bestehen.

In einer ersten statistischen Analyse dieser Fälle verglich VON KRIES [1] die Anzahl beobachteter mit der Anzahl erwarteter Fälle. Diese Auswertung zeigte kein statistisch signifikant erhöhtes Sterberisiko („standardised mortality ratio“) für Säuglinge im ersten Lebensjahr. Jedoch war für Kinder im zweiten Lebensjahr das Sterberisiko innerhalb von 2 Tagen nach Impfung mit einem der beiden zugelassenen Impfstoffe (Hexavac[®]) signifikant erhöht. Die Aussagekraft dieser ersten statistischen Auswertung unterlag jedoch diversen methodisch bedingten Einschränkungen.

Das Ziel der TOKEN-Studie war deshalb die umfassende Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Impfungen und ungeklärten, plötzlichen und unerwarteten Todesfällen („unexplained sudden unexpected death“; uSUD) von Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat. Die Studie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 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 Industrie 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.

Insbesondere sollte die Studie die nachfolgend aufgeführten Fragen beantworten:

1. Besteht in den ersten zwei Lebensjahren ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Risiko, plötzlich zu versterben?
2. Sind Art und Ausmaß dieses möglicherweise bestehenden Zusammenhangs in verschiedenen Altersgruppen gleich?

Die Hypothesen für die Hauptstudienanalyse wurden wie folgt definiert:

- Die Anzahl von Todesfällen ist innerhalb von 72 Stunden nach Sechsfachimpfung höher als erwartet.
- Die Anzahl von Todesfällen ist innerhalb von 7 Tagen nach Sechsfachimpfung höher als erwartet.

Weitere exploratorische Studienfragen lauteten:

3. Besteht dabei ein Unterschied zwischen Sechsfachimpfstoffen und anderen Impfstoffen?
4. Zeigen Todesfälle, die sich kurz nach Impfungen ereignet haben, in pathologischen Untersuchungen Gemeinsamkeiten, die auf einen gemeinsamen Pathomechanismus hindeuten?

Die stärksten bekannten Risikofaktoren für den plötzlichen Kindstod sind das Schlafen in Bauchlage und das Rauchen der Eltern. Während der Datenauswertung erwies es sich als sinnvoll, zwischen Kindern mit und ohne diese Risikofaktoren zu unterscheiden. Fragestellungen, die erst im Laufe einer Studie hinzukommen, werden als ‚post-hoc-exploratorisch‘ bezeichnet und besitzen gemäß den Leitlinien „Gute Epidemiologische Praxis“ gegenüber den vorab festgelegten Auswertungsschritten geringere Aussagekraft.

Methoden

Die TOKEN-Studie bestand aus einem epidemiologischen und einem rechtsmedizinischen Studienteil. Für den epidemiologischen Studienteil wurde ein deutschlandweit aktives Fallerfassungssystem eingerichtet, über das Berichte von plötzlichen Todesfällen abgefragt wurden. Zwischen Juli 2005 und Juli 2008 wurde monatlich bei den örtlichen Gesundheitsämtern um die Zusendung der pseudonymisierten Totenscheine aller im 2. bis 24. Lebensmonat verstorbenen Kinder gebeten. Die Todesursachen der von den Gesundheitsämtern gemeldeten Todesfälle wurden entsprechend dem internationalen Klassifikationssystem der WHO ‚ICD-10‘ kodiert. Fälle mit ungenau bezeichneter oder unbekannter Todesursache (Kodierungen R95-99), bei denen die Eltern der Studienteilnahme zustimmten, wurden in die epidemiologische Auswertung eingeschlossen. Um Eltern zur Teilnahme zu gewinnen erhielten sie eine erste und – bei Bedarf – eine zweite schriftliche Einladung zur Studienteilnahme. Im nächsten Schritt wurde telefonisch versucht, Kontakt zu den Eltern herzustellen. Geling dies nicht, erfolgte die Versendung eines dritten Briefes. Wenn die Eltern der Studienteilnahme zustimmten, wurden detaillierte Informationen, auch zum Impfstatus, über je einen Fragebogen für die Eltern und den Kinderarzt erhoben. Die Untersuchung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Impfungen und uSUD erfolgte mittels der Self-Controlled-Case-Series-Methode¹ (SCCS). Die Schätzung relativer Risiken erfolgte mittels einer prospektiven Kontrollgruppe im Fall-Kontroll-Design².

Zusätzliche wurden im Rahmen des rechtsmedizinischen Studienteils Fallberichte von 25 teilnehmenden rechtsmedizinischen Instituten einbezogen, die 60% der Bundesrepublik abdecken. In diesen Studienteil wurden aus Kapazitätsgründen anfänglich nur solche Kinder aufgenommen, die im 10. bis 24. Lebensmonat plötzlich und unerwartet verstorben waren. Wegen der sehr geringen Anzahl von Todesfällen in dieser Altersgruppe wurden die Einschlusskriterien erweitert und auch jüngere Säuglinge (im zweiten bis neunten Lebensmonat) in diesen Studienteil aufgenommen, wenn sie innerhalb einer Woche vor dem Tod geimpft worden waren. Im Rahmen des rechtsmedizinischen Studienteils wurden standardisierte Autopsien einschließlich morphologischer, histologischer, mikrobiologischer, virologischer und metabolischer Untersuchungen sowie Untersuchungen des Immunsystems durchgeführt und die Ergebnisse ausgewertet.

¹ Mit der SCCS-Methode wurde untersucht, ob bei den uSUD-Fällen überzufällig häufig kurz vor dem Tod eine Impfung stattgefunden hatte. Das errechnete statistische Maß heißt ‚relatives Risiko‘ (RR)

² Mit der Fall-Kontroll-Methode wurde untersucht, ob bei uSUD-Fällen häufiger als bei lebenden „Kontroll“-Kindern kurz zuvor eine Impfung stattgefunden hatte. Das errechnete statistische Maß heißt Odds Ratio (OR).

Ergebnisse

Im Rahmen der dreijährigen Studie wurden 676 uSUD-Fälle durch die Gesundheitsämter gemeldet. Von diesen 676 gemeldeten Fällen konnten 37,6% (254 Fälle) in die Studie aufgenommen werden, die Eltern der anderen 422 Fälle stimmten einer Studienteilnahme nicht zu. Von den 254 in die Studie aufgenommenen Todesfällen waren 11 Fälle innerhalb von 3 Tagen nach einer Sechsfachimpfung verstorben, weitere 2 Fälle zwischen dem 4. und 7. Tag nach einer Sechsfachimpfung. Bei 142 Fällen lag die Sechsfachimpfung länger als eine Woche zurück (8-536 Tage), und 99 Fälle hatten keine Sechsfachimpfung erhalten.

Eine Auswertung der Teilnahmequoten für den epidemiologischen Studienteil ergab, dass Eltern von Kindern, die kurz nach einer Impfung verstorben waren, sich eher bereiterklärten, an der Studie teilzunehmen. Diese Selbstselektion von Eltern exponierter Fälle (,selection bias') kann in der Auswertung nicht korrigiert werden und führt zu einer verzerrten Risikoberechnung. Das in der TOKEN-Studie berechnete Risiko überschätzt deshalb das ,wahre' Risiko. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine zweite Quelle für ,selection bias' zeigte sich bei der Teilnehmergeinnung über die rechtsmedizinischen Institute. Diese sollten Eltern von verstorbenen Säuglingen sowohl für eine Teilnahme am rechtsmedizinischen als auch am epidemiologischen Studienteil gewinnen. Aus Kapazitätsgründen wurden allerdings (in der Altersgruppe 2 bis 9 Monate) nur diejenigen Eltern für eine Studienteilnahme angesprochen, deren Kinder innerhalb der letzten Woche vor ihrem Tod geimpft worden waren. Die von den rechtsmedizinischen Instituten erreichte Teilnahmequote war bei Eltern dieser Fälle mehr als doppelt so hoch wie bei allen anderen Eltern. Bei der Berechnung der Ergebnisse für den epidemiologischen Studienteil konnte dieser ,selection bias' durch gewichtete Analysen (,inverse-probability weighting') ausgeglichen werden. Die Ergebnisse der gewichteten Auswertungen werden als die aussagekräftigeren (,valideren') Zahlen angesehen und in dieser Zusammenfassung berichtet. Im ausführlichen Fachbericht zur TOKEN-Studie sind der Vollständigkeit halber die Ergebnisse sowohl der gewichteten als auch der ungewichteten Analysen dargestellt.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass das Gewichtungsverfahren nur für den ,selection bias' korrigiert, der in der o.g. Gruppe von Säuglingen im Alter bis zu 9 Monaten aufgetreten ist, die über die rechtsmedizinischen Institute in die Studie aufgenommen wurden. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die epidemiologischen Studienergebnisse trotz der Gewichtung das Risiko eines plötzlichen unerklärten Todes weiterhin überschätzen. Aus diesem Grund kann jedoch auch mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das ,wahre' Risiko nicht über den hier berechneten Risiken liegt.

Hauptanalysen

Die Hauptstudienfrage betraf einen möglichen zeitlichen Zusammenhang zwischen Sechsfachimpfung³ und uSUD. Die Hauptauswertung der Studie zeigt, dass das Risiko für einen plötzlichen Tod innerhalb einer Woche nach Sechsfachimpfung nicht erhöht ist (Relatives Risiko (RR) 0,59; 95%-Konfidenzintervall 0,26-1,33). Die Fall-Kontroll-Auswertung stützt dieses Ergebnis (adjustiertes Odds Ratio (OR) 0,53; 95%-KI 0,20-1,37) und gibt ebenfalls keinen Anhalt für ein erhöhtes Risiko innerhalb von einer Woche nach Sechsfachimpfung.

³ Da am 20.07.2005 die europäische Arzneimittelagentur EMEA in London aufgrund von Hinweisen auf eine herabgesetzte Immunogenität der Hepatitis-B-Komponente, die möglicherweise zu einem verminderten Langzeitschutz gegen Hepatitis B führen könnte, das Ruhen der Zulassung für den Sechsfachimpfstoff Hexavac® empfohlen hat, beziehen sich die folgenden Ergebnisse zu Sechsfachimpfstoffen nur auf das Präparat Infanrix Hexa®.

Nach der SCCS-Analyse ist das Risiko für uSUD innerhalb der ersten 3 Tage nach Sechsfachimpfung nicht statistisch signifikant erhöht (RR 1,54; 95%-KI 0,67-3,54). In den Tagen 4-7 zeigte sich ein ebenfalls nicht signifikantes geringeres Risiko (RR 0,11; 95%-KI 0,01-1,01). Auch die Fall-Kontroll-Auswertung stützt die Aussage, dass innerhalb von 3 Tagen nach Sechsfachimpfung kein erhöhtes Risiko besteht (adjustiertes OR 1,11; 95%-KI 0,36-3,43).

Diese Ergebnisse gelten für Kinder im zweiten bis 24. Lebensmonat und nahezu unverändert auch dann, wenn man das erste Lebensjahr allein betrachtet. Für das zweite Lebensjahr dagegen war keine aussagefähige statistische Auswertung möglich, weil während der dreijährigen Laufzeit der TOKEN-Studie nur für ein Kind die elterliche Zustimmung zur Studienteilnahme erhalten wurde, das im zweiten Lebensjahr innerhalb von 3 Tagen nach Sechsfachimpfung verstorben war.

Exploratorische Analysen

Die Untersuchungen zur Klärung der Studienfrage, ob sich das absolute Risiko von geimpften Kindern und ungeimpften Kindern unterscheidet, erfolgten mit der Fall-Kontroll-Methode. Das multivariate OR für uSUD im ersten Lebensjahr betrug 1,20 (95%-KI 0,60-2,40). Damit weisen die Auswertungen nicht auf ein unterschiedliches Risiko von geimpften und ungeimpften Säuglingen hin, plötzlich und unerklärt zu versterben. Eine aussagefähige statistische Auswertung dieser Studienfrage für Kinder im zweiten Lebensjahr war nicht möglich, da in dieser Altersgruppe fast alle Kinder bereits eine Impfung erhalten hatten.

Die Studienfrage, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen uSUD und Impfungen sich danach unterscheidet, welches Impfpräparat verwendet wird, wurde ebenfalls untersucht. Die meisten Kinder werden mit Sechsfach- oder Fünffachimpfstoffen geimpft. Allerdings ist eine fundierte Beurteilung von möglichen Unterschieden zwischen Sechsfach- und Fünffachimpfstoffen wegen der geringen Anzahl fünffach geimpfter Fälle und Kontrollen nicht möglich. Die SCCS-Analyse ergab kein höheres Risiko von Sechsfachimpfungen im Vergleich zur gemeinsamen Auswertung von Sechsfach- und Fünffachimpfungen. In den ersten 3 Tagen nach Impfung liegt nach den Ergebnissen der gemeinsamen Auswertung von Sechsfach- und Fünffachimpfungen das berechnete relative Risiko etwas höher (RR 2,19; 95%-KI 1,08-4,45) als nach Sechsfachimpfung. Trotz der sehr geringen Fallzahlen für Fünffachimpfungen wurde für diese Untergruppe eine zusätzliche, ungeplante (,exploratorische') SCCS-Analyse durchgeführt und ein relatives Risiko von 8,11 (95%-KI 1,81-36,24) berechnet. Allerdings trugen nur 14 fünffach geimpfte Fälle, von denen vier Fälle innerhalb von 3 Tagen nach Impfung verstorben waren, zu dieser Berechnung bei. Zusätzlich gibt es eine besonders hohe Teilnahmebereitschaft bei Eltern, deren Kinder kurz nach einer Fünffachimpfung gestorben sind. Diese Selbstselektion und die sehr geringe Fallzahl schränken die Möglichkeit einer Interpretation entscheidend ein. So bleibt festzuhalten, dass weder in den Auswertungen von Sechsfachimpfungen noch in den kombinierte Auswertung von Fünffach- und Sechsfachimpfungen noch von anderen Impfungen ein erhöhtes Risiko für uSUD festgestellt wurde.

Die Studienfrage, ob es gemeinsame pathologische Veränderungen bei kurz nach Impfungen verstorbenen uSUD-Fällen gibt, wurde im rechtsmedizinischen Studienteil untersucht. Für 43 der 101 Fälle, die den Einschlusskriterien des rechtsmedizinischen Studienteils entsprachen, erteilten die Eltern ihr Informiertes Einverständnis zur Studienteilnahme (42,6%). Die standardisierten Autopsien deckten für 16 der 43 in die Studie eingeschlossenen Fälle eine erklärende Todesursache auf. Bei den geimpften Fällen lag das in der Studie berechnete Verhältnis von Körper- zu Hirngewicht im erwarteten Bereich, und es wurden keine Hinweise auf Hirnödeme festgestellt. Die Ergebnisse der morphologischen, histologischen, mikrobiologischen, virologischen und metabolischen Untersuchungen sowie

der Untersuchungen des Immunsystems ergaben keinen Hinweis auf einen gemeinsamen Pathomechanismus bei geimpften Fällen, und es wurden keine Unterschiede zwischen geimpften und ungeimpften Fällen festgestellt, die auf eine todesursächliche Wirkung von Impfstoffen hindeuten würden.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Für die dreijährige, standardisierte, epidemiologische TOKEN-Studie wurde ein deutschlandweites aktives Fallerfassungssystem aufgebaut. Mit diesem Vorgehen war die Erwartung verbunden, dass methodische Schwächen und Fallzahl-bedingte Einschränkungen, wie sie bei der ersten statistischen Auswertung eines möglichen Risikos von uSUD nach Sechsfachimpfungen durch VON KRIES [1] aufgetreten waren, überwunden werden. Allerdings blieb trotz sorgfältiger Studienplanung und intensiver Bemühungen um das elterliche Einverständnis die Teilnahmequote relativ gering.

Die Aussagekraft der Ergebnisse des epidemiologischen Studienteils wird jedoch am schwerwiegendsten dadurch eingeschränkt, dass Eltern von Kindern, die kurz nach einer Impfung verstorben waren, eher an der Studie teilnahmen als Eltern von ungeimpften Kindern oder Kindern, bei denen die Impfung schon länger zurücklag. Zudem wurden auch im rechtsmedizinischen Studienteil kürzlich geimpfte Säuglinge durch die rechtsmedizinischen Institute mit einer höheren Teilnehmerquote in die Studie eingeschlossen, als das für die Gesamtgruppe der plötzlich und unerklärt verstorbenen Kinder der Fall war. Durch diese beiden Quellen der bevorzugten Teilnahme exponierter Fälle liegt in der Studie ein bedeutsamer ‚selection bias‘ vor. Während für die zweite beschriebene Quelle des ‚selection bias‘ durch das statistische Verfahren des ‚inverse probability weighting‘ korrigiert werden konnte, ist die Selbstselektion von Eltern kürzlich geimpfter Kinder nicht korrigierbar. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse sehr wahrscheinlich das Risiko überschätzen. Es kann auf der anderen Seite davon ausgegangen werden, dass das ‚wahre‘ Risiko nicht über, sondern vielmehr deutlich unter den in der Studie berechneten Ergebnissen liegt.

Unter Beachtung dieser Einschränkungen kann festgestellt werden, dass sich das uSUD-Risiko innerhalb der ersten Woche nach Sechsfachimpfung nicht von dem uSUD-Risiko nach dieser Woche unterscheidet. Diese in der SCCS-Auswertung erhaltene Aussage wird durch vergleichbare Ergebnisse der Fall-Kontroll-Auswertung gestützt.

Nur 1 von 13 teilnehmenden Fällen, die innerhalb von einer Woche nach Sechsfachimpfung verstarben, war zum Zeitpunkt des Todes bereits im zweiten Lebensjahr. Die altersspezifische Unterauswertung erlaubt deshalb aufgrund der geringen Fallzahlen keine gesicherten Aussagen.

Zusätzliche, nicht ursprünglich geplante (‘post-hoc-exploratorische’) Auswertungen, für die nicht ‚a priori‘ eine Studienfrage formuliert war, deuten darauf hin, dass sich das Risiko von uSUD danach unterscheidet, ob zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. 9 von 10 Kindern, die innerhalb von 3 Tagen nach Sechsfachimpfung verstarben und für die Informationen über zusätzliche Risikofaktoren vorlagen, hatten mindestens einen weiteren (anerkannten) Risikofaktor für SIDS: Schlafen in Bauchlage und/oder Rauchen der Mutter. Beide sind wichtige, vermeidbare Risikofaktoren, vor denen Kinder konsequent bewahrt werden sollten, auch und gerade nach Impfungen.

Mit dem 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 Hirnödem vorliegen könnte. Das in der Studie

berechnete Verhältnis von Körper- zu Hirngewicht stützt jedoch die Hirnödem-These nicht. Keine der umfassenden postmortalen Untersuchungen führte zu Ergebnissen, die auf einen gemeinsamen Pathomechanismus bei Todesfällen nach Impfungen hindeuten.

Angesichts der erheblich eingeschränkten Aussagekraft der Studie können viele Studienfragen nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Trotz der Unterstützung durch Bundes- wie Landesregierungen sowie der lokalen Gesundheitsämter war es mit der TOKEN-Studie aufgrund der geringen Beteiligungsquote nicht möglich, eine sichere Datenbasis zu schaffen. Die aus Datenschutzgründen notwendige Einschränkung, mit den Eltern verstorbener Kinder nur indirekt über Gesundheitsämter Kontakt aufnehmen zu dürfen, erwies sich als besondere Erschwernis bei der Gewinnung von Studienteilnehmern. Aussagekräftigere Antworten auf die Studienfragen sind deshalb in Deutschland nur bei Einführung eines Impf- und eines Mortalitätsregisters zu erwarten, sofern die Daten dieser Register valide und auf Fallebene verknüpfbar wären.

In der TOKEN-Studie wurden ausschließlich plötzliche, unerklärte Todesfälle untersucht. Vor kindlichen Todesfällen schützende, spezifische Impfwirkungen wie der Schutz vor tödlichen *Haemophilus influenzae*- oder Keuchhustenerkrankungen waren nicht Gegenstand der Untersuchung und gingen nicht in die Auswertungen ein. Die statistischen Berechnungen der TOKEN-Studie schätzen somit nicht den Gesamteffekt von Impfungen auf Kindersterblichkeit ab.

Trotz aller Einschränkungen kann festgehalten werden, dass das Risiko, innerhalb einer Woche nach Impfung plötzlich und unerklärt zu versterben, bei sechsfach geimpften Kindern nicht erhöht ist. Es besteht daher kein Grund, die von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen nicht zu verabreichen.

Für kürzlich geimpfte Säuglinge gelten – wie insgesamt im ersten Lebensjahr – die von der Deutschen Akademie für Kinderheilkunde herausgegebenen Empfehlungen zur Verhinderung des plötzlichen Säuglingstods (SIDS):

- Säuglinge sollten im ersten Lebensjahr nur in Rückenlage schlafen.
- Säuglinge sollten so ins Bett gelegt werden, dass ihr Kopf nicht durch Bettzeug bedeckt werden kann.
- Säuglinge sollten im elterlichen Schlafzimmer, aber im eigenen Bett schlafen.
- Säuglinge sollten sowohl vor als auch nach der Geburt in einer rauchfreien Umgebung aufwachsen.
- Raumtemperatur und Schlafsack sollten so gewählt werden, dass es für das Kind angenehm, d. h. weder zu warm noch zu kalt ist.
- Säuglinge sollten – wenn möglich – gestillt werden.