

Akute Demyelinisierungsschübe nach Impfung. Eine fallzentrierte Untersuchung

Zusammenfassung eines Artikels, der 2016 von Roger Baxter et al. in der Zeitschrift *Clinical Infectious Diseases* veröffentlicht wurde.

Die Studie untersucht, ob Impfstoffe eine ursächliche Wirkung auf Transverse Myelitis (TM) und Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) haben. Die bisherigen Untersuchungen gehen nicht über meist anekdotische Fallstudien hinaus, berücksichtigen keine Bevölkerungsdaten und ermöglichen somit keine Feststellung, ob das Auftreten von TM oder ADEM ursächlich mit Impfungen im Zusammenhang steht. Gleichzeitig bleibt in der TM- und ADEM-Gemeinschaft die Sorge, dass Impfstoffe direkt oder indirekt Auslöser demyelinisierender Autoimmunreaktionen bei TM oder ADEM sein könnten.

Die Autoren dieser Studie nutzten die Datenbank *Vaccine Safety Datalink (VSD)* und analysierten damit 64 Millionen im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2012 verabreichte Impfstoffdosierungen. Das VSD erfasst Daten über unerwünschte Wirkungen von Impfstoffen an einer Reihe von Gesundheitseinrichtungen in den USA und arbeitet mit der US-Behörde *Centers for Disease Control and Prevention* (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention) zusammen. Die automatisierte Datenbank sammelt Impfaufzeichnungen und Informationen über mehr als 9 Millionen Patienten im Jahr. Die Studienpopulation dieser Untersuchung umfasste alle Kinder und Erwachsene jeden Alters, die im Studienzeitraum an sechs am VSD beteiligten Gesundheitseinrichtungen eine oder mehrere Impfungen erhielten.

Anhand der internen elektronischen medizinischen Aufzeichnungen der VSD-Einrichtungen wurden erstmals gestellte TM- und ADEM-Diagnosen herausgefiltert. Um in Betracht genommen zu werden, musste die Diagnose über die 3 folgenden Monate mindestens einmal von einem Neurologen bestätigt werden. Patienten, deren Krankengeschichte Multiple Sklerose oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO aufwies, wurden nicht berücksichtigt. Die Fälle wurden zunächst von Fachpersonal mit Erfahrung in der Analyse von Patientenakten überprüft und anschließend von einem Neurologen mit einschlägiger Erfahrung im Bereich demyelinisierender Erkrankungen. Immer über die VSD-Datenbank identifizierten die

Forscher für jeden Fall eine Vergleichsgruppe, auf Grundlage der Art der Impfung, des Alters und Geschlechts, der ursprünglichen VSD-Einrichtung sowie der Frage, ob die Impfung während der Einwirkungszeit stattfand. Die Einwirkzeiten wurden auf Grundlage früherer Studien und dem Rat von Spezialisten definiert. Folgende 2 Zeiträume wurden untersucht:

- (1) 5-28 Tage ab Impfung, da dies der wahrscheinlichste Zeitraum ist, in dem ein Demyelinisierungsschub stattfindet; und
- (2) 2-48 Tage von der Impfung bis zum Demyelinisierungsschub, um sicherzustellen, dass ein erhöhtes Risiko nicht verpasst wird.

Der Vergleichszeitraum, den die Forscher wählten, betrug zwischen 43 Tagen und neun Monaten vor dem Demyelinisierungsschub, um die Verdoppelung von Grippeimpfungen über zwei Jahre zu vermeiden.

Die Forscher untersuchten für jeden Fall, ob eine Impfung während der Einwirkzeit oder während dem Vergleichszeitraum vor dem Demyelinisierungsschub stattgefunden hatte. Dann verglichen sie dies mit dem Anteil an der gesamten Studienpopulation, die eine Impfung während der Einwirkzeit vor dem Demyelinisierungsschub erhalten hatte. Dabei wurden 81 TM-Fälle und 56 ADEM-Fälle festgestellt. Für TM wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Demyelinisierungsschubs weder im Einwirkzeitraum von 5-28 Tagen noch in den 2-48 Tagen nach einer Impfung festgestellt. Für ADEM ergab sich nur für den Tdap-Impfstoff eine statistisch signifikante Korrelation zu einem erhöhten Risiko eines Demyelinisierungsschubs. Das erhöhte Risiko wurde dabei nur im Einwirkzeitraum von 5-28 Tagen festgestellt. Der Tdap-Impfstoff wird gegen Tetanus bei Heranwachsenden und Erwachsenen, Diphtherie und Keuchhusten verwendet. Die Autoren äußerten auch einige Vorbehalten gegen die Gültigkeit dieses Ergebnisses. Zum Beispiel traten nur zwei ADEM-Fälle in diesem Zeitraum auf, also eine sehr geringe Zahl; wäre es nur ein einziger Fall gewesen, dann wäre die Häufigkeit nicht statistisch signifikant gewesen. Auch führten die Autoren zahlreiche statistische Tests durch und führten diesbezüglich keine Anpassung durch, wodurch zufallsbedingte Ergebnisse möglich sein könnten. Schließlich merkten die Forscher an, dass selbst bei Annahme eines erhöhten ADEM-Risikos nach einer Tdap-Impfung, dieses Extra-Risiko sehr klein sei und wahrscheinlich nicht mehr als 1,16 ADEM-Fälle pro 1 Million Dosierungen des Tdap-Impfstoffs betrage. Dr. Benjamin Greenberg vom *University of Texas Southwestern Medical Center* merkte auch an, dass in der Studie die sechs klinischen Einrichtungen, in denen die Fälle gesammelt wurden, nicht benannt

wurden. Falls Referenz-Zentren für TM und ADEM unter diesen Einrichtungen seien, läge es nahe anzunehmen, dass dort TM- und ADEM-Fälle überrepräsentiert seien, was zu einer Überschätzung des Risikos geführt hätte.

Insgesamt zogen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse der Studie überwiegend keine Rückschlüsse auf eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Impfungen und Demyelinisierungsschüben bei TM und ADEM zuließen. Sie wiesen auch darauf hin, dass die getroffene Wahl des Einwirkzeitraums eine Einschränkung der Studie darstellen könnte, denn ein erhöhtes Risiko könnte verpasst worden sein, falls der Zeitraum nicht korrekt sei. Auch merkten sie an, dass sie keine Kombinationen von mehreren Impfstoffen untersucht wurden, sondern das Risiko jedes Impfstoffs separat behandelt wurde. Schließlich geben die Forscher an, dass sie absichtlich keine Anpassungen für multiple Beobachtungen vornahmen, um eine höhere Sensitivität der Ergebnisse zu erreichen; trotzdem stellten sie nur ein statistisch signifikantes Ergebnis fest (den Tdap-Impfstoff). Trotz dieser Einschränkungen wiesen die Autoren darauf hin, dass die Überprüfung der TM- und ADEM-Fälle durch spezialisierte Analysten von Patientenakten und einen Neurologen eine Stärke der Studie darstelle, da dadurch eine Fehleinordnung dieser Erkrankungen begrenzt wurde, was zu reduzierter Voreingenommenheit und genaueren Ergebnissen führte. In den Worten der Autoren: "Abschließend kann man sagen, dass TM und ADEM, selten, wenn überhaupt, im Zusammenhang mit Impfungen auftreten."

Ursprünglicher Beitrag:

[Baxter R, Lewis E, Goddard K et al. Acute demyelinating events following vaccines: A case-centered analysis. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1;63\(11\):1456-1462. Epub 2016 Sep 1.](#)

[Zusammenfassung \(Englisch\) auf TMA-Seite](#)