



## Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

### Stellungnahme zum empfohlenen vorübergehenden Ruhen der Zulassung des hexavalenten Kombinationsimpfstoffes „Hexavac®“ durch die EMEA

#### Hintergrund

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.

Am 20.9.2005 hat die EMA in einer Pressemitteilung die vorübergehende Aussetzung der „marketing authorisation“ (Ausbietung) von Hexavac® empfohlen (1). Dies wird durch den möglicherweise beeinträchtigten Langzeitschutz gegenüber Hepatitis B bei den mit diesem Impfstoff immunisierten Kindern begründet. In seiner Sitzung vom 12.-15. September 2005 hat das „Committee for Medicinal Products for Human Use“ der EMA vermutet, dass der Langzeitschutz der Geimpften möglicherweise nicht gesichert ist. Jedoch ist bis zum heutigen Tag kein Fall einer Hepatitis B bei einem mit Hexavac® geimpften Kind bekannt geworden.

Die EMA fordert den Impfstoffhersteller auf, geeignete Untersuchungen durchzuführen, welche die evtl. Notwendigkeit einer Hepatitis-B-Auffrischimpfung (z.B. bei Adoleszenten) für einstmals mit Hexavac® geimpfte Personen ergründen sollen.

Der Kurzzeitschutz gegen Hepatitis B sowie die Wirksamkeit der anderen Komponenten des Impfstoffes (Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b, Pertussis) sind nicht beeinträchtigt. Ein Sicherheitsrisiko für die mit diesem Produkt geimpften Kinder wird explizit verneint.

Restbestände von Hexavac® sollen nicht mehr verwendet werden und über eine Apotheke ungekühlt zurück gegeben werden.

#### Zusammenfassung der Stellungnahme der Kommission

- es besteht kein Sicherheitsrisiko für die mit Hexavac® Geimpften
- fraglich ist nur der Langzeitimpfschutz
- die anderen fünf Komponenten des Impfstoffs sind nicht betroffen
- eine Titerkontrolle ist nicht notwendig
- es besteht kein Zusammenhang mit den aufgetretenen ungeklärten Todesfällen in zeitlicher Koinzidenz mit hexavalenten Impfungen
- Restbestände des Impfstoffes sollen über den Lieferanten an den Hersteller zurückgegeben werden
- das Alternativprodukt Infanrix hexa® ist weiterhin verfügbar

### **Stellungnahme der Kommission**

Der langfristige Schutz gegen Hepatitis B beruht auf der Erzeugung eines immunologischen Gedächtnisses. Ein langfristiger Schutz vor chronischer Hepatitis B ist anzunehmen, wenn einen Monat nach der letzten Impfstoffdosis ein ausreichend hoher Antikörperspiegel (anti-HBsAg  $\geq 100$  IU/l) erreicht wird. Dieser gilt als Surrogatmarker für die gleichzeitig induzierte zelluläre Immunität, auch wenn die Serumantikörper mit zunehmendem Abstand zur letzten Impfung abnehmen. Der Schutz bleibt erhalten, weil das immunologische Gedächtnis bei Infektion mit dem Wildtypvirus rasch wieder aktiviert wird (2,3).

Es ist in vielen Fällen möglich, Hepatitis-B-Antikörper (anti-HBsAg) auch längere Zeit nach der letzten Impfdosis im Blut zu bestimmen. Beträgt der Antikörperspiegel  $< 100$  IU/l, so kann jedoch nicht festgestellt werden, ob die Konzentration einen Monat nach der letzten Impfdosis  $\geq 100$  IU/l erreicht hatte oder ob dieser Schwellenwert aufgrund einer eventuell unzureichenden Immunogenität des in Hexavac® enthaltenen Hepatitis-B-Impfstoffes verfehlt wurde. Eine Bestimmung der Hepatitis-B-Antikörper mehrere Monate oder Jahre nach Verabreichung der letzten Hexavac®-Dosis erlaubt also *nicht* zuverlässig herauszufinden, ob die Impfung einen ausreichenden langfristigen Schutz erzeugt hat oder nicht. Eine Antikörperbestimmung wird daher bei einstmals mit Hexavac® geimpften Kindern zurzeit *nicht* empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob eine reduzierte Immunogenität gleichbedeutend mit einem schlechteren Schutz gegen Hepatitis B ist. Dennoch hat die EMA entschieden, die Zulassung von Hexavac® bis zur Klärung dieser Frage auszusetzen. Die Zulassung des alternativen hexavalenten Impfstoffes, Infanrix hexa®, ist davon *nicht* betroffen.

Bei Kindern mit einer mit Hexavac® begonnenen aber noch nicht abgeschlossenen Impfserie kann diese durch Verwendung von Infanrix hexa® oder eines pentavalenten Impfstoffes mit separater Hepatitis-B-Einzelimpfung komplettiert werden. Dabei sollte für jede noch ausstehende Impfdosis entweder eine Dosis Infanrix hexa® oder je eine Dosis eines pentavalenten Impfstoffs und Hepatitis-B-Einzelimpfstoffs appliziert werden. Unseren Informationen zufolge sind aktuell keine Engpässe bei der Versorgung mit diesen Impfstoffen für die Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern zu befürchten (Rote Hand Brief der Firma Sanofi Pasteur MSD vom 20.9.2005).

Für Kinder mit abgeschlossener Impfung mit Hexavac® werden zurzeit keine besonderen Maßnahmen empfohlen.

Die Firma Sanofi Pasteur MSD wird in Zusammenarbeit mit den Behörden weitere Daten zum Langzeitschutz gegen Hepatitis B bei mit Hexavac® geimpften Personen erheben und zu einem späteren Zeitpunkt ggf. erweiterte Empfehlungen abgeben.

Gegenwärtig sind für Kinder, Jugendliche oder Erwachsene, die mit einem monovalenten Hepatitis-B-Impfstoff von Sanofi Pasteur MSD (Gen H-B-Vax® oder HBVAXPRO®) geimpft

wurden, ebenfalls keine besonderen Maßnahmen empfohlen. Deren Immunogenität gegen Hepatitis B ist höher als die des kombinierten Impfstoffes Hexavac®. Bei Personen mit erhöhtem Risiko (gemäß STIKO z.B. Kinder von HBsAg-positiven Müttern mit Hepatitis B, Medizinpersonal usw.) bleibt die Empfehlung einer Antikörperkontrolle zur Feststellung, ob durch die Impfung ein ausreichender Antikörperspiegel ( $\geq 100$  IU/l) erzielt wurde, unabhängig vom verwendeten Impfstoff weiterhin bestehen.

Wir begrüßen die getroffene Vorsichtsmaßnahme und fordern den Hersteller auf, so rasch als möglich die avisierten Untersuchungen zum Langzeitschutz gegen Hepatitis B durchzuführen, damit für die betroffenen Patienteneltern eine gut begründete Beratung erfolgen kann.

### **Interessenskonflikte**

Keines der Kommissionsmitglieder hat sich an Studien vor oder nach Zulassung des Impfstoffes Hexavac® beteiligt oder eine diesbezügliche Beratungstätigkeit für den Hersteller ausgeübt.

### **Literatur**

1. [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) bzw. [www.rki.de](http://www.rki.de)
2. Boxall EH, A Sira J, El-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. J Infect Dis. 2004 Oct 1;190(7):1264-9.
3. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? J Viral Hepat. 2003 Jan;10(1):1-6.

### **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](mailto:kontakt@dakj.de) | Internet: [www.dakj.de](http://www.dakj.de)