

Thiomersal und Impfungen

Thiomersal wurde in den 30er-Jahren des 20. Jahrhunderts erstmals zur Konservierung von Impfstoffen und anderen Arzneimitteln eingesetzt, um mikrobielles Wachstum in sterilen Arzneiformen zu verhüten. In Impfstoffen ersetzte es das bis dahin übliche (toxische) Phenol. Thiomersal wurde zum Teil schon während der Produktion eingesetzt und war dabei auch an Inaktivierungsprozessen beteiligt (z. B. bei Pertussis-Ganzkeimpfstoffen). Thiomersal zählt zur Gruppe der organischen Quecksilberverbindungen. Es wirkt in Konzentrationen von 0,01–0,02% bakteriostatisch und fungistatisch, ist jedoch nicht wirksam gegen Sporen und Viren. Thimerosal (im angelsächsischen Sprachraum) oder Merthiolat(e) sind synonyme Bezeichnungen. Das in einigen Impfstoffen vorhandene Natriumthimerfonat ist nicht identisch mit Thiomersal, sondern ist eine strukturell ähnliche Organoquecksilberverbindung.

Die Vorzüge von Thiomersal bestehen in seinem außerordentlich breiten Wirkungsspektrum gegen Bakterien und Pilze bei gleichzeitig guter Eignung für parenterale Arzneiformen (geringe akute und chronische Toxizität, Hitzebeständigkeit, Kompatibilität mit den Impfstoffen, pH-Optimum, keine hämolytische Wirkung etc.). Als Alternative wird zurzeit in Impfstoffen das nichtquecksilberhaltige Konservierungsmittel 2-Phenoxyethanol verwendet. Es muss in größeren Mengen zugesetzt werden und ist deutlich schlechter fungizid.

Die erfolgreiche Konservierung von Impfstoffen mit Thiomersal in Mehrdosenbehältnissen hat jahrzehntelang Millionen von Kindern vor ernsthaften Infektionen durch Kontaminationen geschützt. Gleichzeitig wurde in den vergangenen 20 Jahren mit der Einführung der Guten

Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice) im Zusammenhang mit technologischen Entwicklungen (sterile Abfülltechnologie, Reinraumtechnologie) die Impfstoffherstellung derart verbessert, dass es inzwischen möglich ist, Impfstoffe in Einzeldosenbehältnissen konservierungsmittelfrei herzustellen.

Thiomersal wird im Körper wahrscheinlich schnell in Thiosalicylat und Ethylquecksilber gespalten. Auf der Reaktionsfähigkeit des Ethylquecksilberkations mit Thiol- (SH-)Gruppen in Proteinen/Enzymen beruht einerseits die antimikrobielle Wirkung, aber auch die mögliche toxische Wirkung. Es ist allgemein bekannt, dass Quecksilber und dessen Verbindungen, zu denen auch Thiomersal, Ethylquecksilber und Methylquecksilber zählen, sowohl nephro- als auch neurotoxisch wirken, allerdings in viel höheren Dosen (>1000- bis 100.000fach), als diese in Impfstoffen verwendet werden (Übersicht bei [1, 2]). In den 90er-Jahren wurde die Frage der Toxizität von Thiomersal in Impfstoffen erneut aufgeworfen, weil einerseits Hypersensitivitätsreaktionen nach der Anwendung von Kontaktlinsenflüssigkeiten auftraten (Übersicht bei [3]), andererseits die Anzahl der routinemäßig für Säuglinge und Kinder verwendeten Impfstoffe und damit die ihnen verabreichte kumulative Thiomersaldosis in einigen Ländern zunahm.

Stellungnahmen verschiedener Gremien zu Thiomersal in Impfstoffen

CPMP. Um die Exposition gegenüber Quecksilber und organischen Quecksilberverbindungen zu beschränken, führte der Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten (Committee for Proprietary Medi-

cal Products, CPMP; heute CHMP genannt) der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) im April 1998 eine Nutzen-Risiko-Analyse für thiomersalhaltige Arzneimittel durch (EMA/20962/99). Auch wenn es keine Hinweise gab, dass von den geringen Thiomersalmengen in Impfstoffen eine schädliche Wirkung ausgeht, so empfahl der CPMP aus Gründen der Vorsorge bei Säuglingen und Kleinkindern die Anwendung von Impfstoffen ohne diesen (oder einen anderen) quecksilberhaltigen Konservierungsstoff. Weitere Veröffentlichungen des CPMP zu diesem Thema folgten (CPMP/2612/99, CPMP/BWP/2517/00). Nach eingehender Beratung der aktuellen neuen wissenschaftlichen Daten hat der CPMP im März 2004 eine weitere Bewertung durchgeführt [4]. Er schlussfolgert, dass die neuen epidemiologischen Studien keinen Zusammenhang zwischen neurologischen Entwicklungsstörungen und Thiomersal in Impfstoffen gezeigt haben. Der CPMP führt weiter aus, dass der Nutzen von Impfungen das theoretische Risiko durch thiomersalhaltige Impfstoffe überwiegt. Gleichzeitig wird aber (auch vor dem Hintergrund umwelttoxikologischer Überlegungen zur Reduktion der Gesamtquecksilberbelastung) empfohlen, die Herausnahme von Thiomersal aus Kinderimpfstoffen weiter voranzutreiben.

FDA, AAP/PHS. In den USA wurde die Entfernung von Thiomersal aus Impfstoffen durch einen Anhang des Food and Drug Administration Modernization Act, der am 21. November 1997 in Kraft trat, vorangetrieben. Im Juli 1999 veröffentlichten die American Academy of Paediatrics (AAP) und der US Public Health Service (PHS) eine gemeinsame Stellungnahme, in der sie die baldige Entfernung von Thiomersal

aus den Impfstoffen sowie das Aussetzen der in den USA üblichen Hepatitis-B-Impfung direkt nach der Geburt bis zur Verfügbarkeit eines thiomersalfreien Impfstoffes empfohlen [5]. Dieser lag zwar bereits 2 Monate später vor, jedoch war die Verunsicherung in der Bevölkerung inzwischen so groß, dass die Rate der Neugeborenenimmunsierung gegen Hepatitis B sank.

IOM. Im Oktober 2001 veröffentlichte das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) einen Bericht mit der Schlussfolgerung: „obwohl die Hypothese, dass die Exposition gegenüber thiomersalhaltigen Impfstoffen mit Störungen der neurologischen Entwicklung in Verbindung gebracht werden kann, nicht sicher nachgewiesen ist und auf indirekten oder unvollständigen Informationen beruht, die in erster Linie Analogien zu Methylquecksilber und der maximalen Quecksilberexposition von Kindern über Impfstoffe entstammen, so ist diese Hypothese doch biologisch plausibel“ [6]. Das IOM folgerte seinerzeit weiter, dass es keine Evidenz für, aber auch keine gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von thiomersalhaltigen Impfstoffen an Kinder und der Entwicklung von neurologischen Entwicklungsstörungen wie Autismus, Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) sowie Verzögerungen in der Sprech- und Sprachentwicklung gäbe. Nachdem nun weitere umfangreiche Studien vorliegen, hat das IOM im Mai 2004 einen zweiten Bericht veröffentlicht [7]. Nach Bewertung der neuen Daten kam es zu dem Schluss, dass auf der Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Daten zwischen Autismus und Thiomersal in Kinderimpfstoffen kein Zusammenhang zu sehen sei.

WHO. Im August 2003 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Stellungnahme zu Thiomersal [8], in der sie auf neuere Arbeiten verweist, die zeigen, dass sich das pharmakokinetische Profil von Ethylquecksilber deutlich vom Profil des Methylquecksilbers (im Sinne einer größeren Sicherheit für Ethylquecksilber) unterscheidet. Sie folgert, dass es weiterhin keine Veranlassung gäbe, die gängige Impfpraxis mit thiomersalhaltigen Impfstoffen zu ändern.

Obwohl alle Gremien, wie oben dargestellt, unabhängig voneinander feststellten, dass keine Hinweise auf schädliche Wirkungen wie Autismus und andere Entwicklungsstörungen vorliegen, wird auch kritisch erkannt, dass die andauernde Diskussion in den USA der Impfcompliance zwischenzeitlich erheblich geschadet hat [8].

Methodik

Im Folgenden wird eine aktuelle Übersicht über die Literatur zur Pharmakokinetik und Toxikologie von Ethylquecksilber im Vergleich zu Methylquecksilber gegeben. Die von einzelnen Behörden und Institutionen empfohlenen Grenzwerte werden diskutiert. Die kürzlich durchgeführten epidemiologischen Studien, die den Zusammenhang zwischen Autismus bzw. neurodegenerativen Erkrankungen und Thiomersal in Kinderimpfstoffen untersucht haben, werden kritisch beurteilt.

Ergebnisse

Leitlinien

1999 befand die US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA), dass unter dem in den Vereinigten Staaten empfohlenen Impfplan einige Säuglinge möglicherweise kumulative Quecksilberspiegel aufwiesen, die das von der Environmental Protection Agency (EPA) empfohlene Niveau für die Aufnahme von Methylquecksilber überschritten: Ein Säugling, der in den USA in den Jahren 1992–1999 nach den gültigen Empfehlungen geimpft wurde, könnte theoretisch in den ersten 7 Monaten, wenn ausschließlich thiomersalhaltige Einzelimpfstoffe appliziert wurden, eine kumulative Quecksilberdosis von (maximal) 187,5 µg aufgenommen haben [9, 10]. Nach dem von der EPA empfohlenen Maximalwert für Methylquecksilber von 0,1 µg/kg/Tag läge die maximal zulässige Aufnahme für einen 3 kg schweren Säugling aber nur bei ca. 50 µg Quecksilber in 6 Monaten. Es muss jedoch betont werden, dass für diesen Vergleich die Grenzwerte für Methylquecksilber herangezogen wurden, da für Ethylquecksilber keine entsprechenden Werte vorliegen [1, 2]. Die Gültigkeit und Aussagekraft einer solchen Analogisierung/Extrapolation

wird aber immer wieder diskutiert und in Frage gestellt (s. unten).

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang zudem, dass die kumulativen Maximalwerte für Quecksilber aus Impfstoffen in den Leitlinien der Agency for Toxic Substances Disease Registry (ATSDR), der FDA und der WHO deutlich höher liegen als bei der EPA. Die diesbezüglichen Empfehlungen variieren zwischen 0,1 µg/kg Körpergewicht pro Tag (EPA) und ca. 0,5 µg/kg Körpergewicht pro Tag (WHO). Sie beinhalten ferner unterschiedliche Konfidenzintervalle, wobei die Schwankungsbreiten der Empfehlungen auf unterschiedliche Gewichtungen der verschiedenen primären Quelldaten zurückzuführen sind. Die Leitlinien der EPA, die den niedrigsten Grenzwert beinhalten, beruhen zum Teil auf Daten von pränatal exponierten Säuglingen, deren Mütter über die Umwelt für einen längeren Zeitraum Methylquecksilber ausgesetzt waren [11]. Hier wurde die im Haar der Mütter enthaltene Quecksilbermenge gemessen, diese mit der wahrscheinlichen Aufnahme von Methylquecksilber verglichen sowie die Häufigkeit neurologischer Symptome bei den geborenen Kindern ermittelt. Es ergab sich eine Dosis-Wirkungs-Kurve, in der die Methylquecksilberaufnahme des Fötus den neurologischen Schädigungen gegenübersteht. Zur Ermittlung der jeweils niedrigsten Methylquecksilberdosis, die die Schädigung verursacht haben könnte, wurde das 95%-Konfidenzintervall berechnet und der untere Wert des Intervalls durch einen „Unsicherheits“-Faktor von 10 dividiert. Bei der Verwendung dieser Daten zur Erstellung von Richtlinien für die chronische Aufnahme von Ethylquecksilber über Impfstoffe bei Säuglingen wurden 2 Annahmen gemacht, von denen nicht bekannt ist, ob sie tatsächlich zutreffen:

- Die Toxizität und Pharmakokinetik von Ethylquecksilber entspricht der von Methylquecksilber.
- Föten und Neugeborene/Säuglinge besitzen die gleiche Anfälligkeit des Zentralnervensystems für schädliche Wirkungen von Quecksilber.

Entsprechend sind die auf den Grenzwerten der EPA basierenden Berechnungen

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 · 47:1165–1174
DOI 10.1007/s00103-004-0943-z
© Springer Medizin Verlag 2004

K. Weisser · K. Bauer · P. Volkers · B. Keller-Stanislawski

Thiomersal und Impfungen

Zusammenfassung

Thiomersal wurde in den 30er-Jahren des 20. Jahrhunderts erstmals zur Konservierung von Impfstoffen eingesetzt, um Kontaminationen mit Bakterien und Pilzen zu verhüten. Thiomersal ist eine organische Verbindung, die zu 49 Gewichtsprozent Quecksilber (Hg) enthält. Es ist allgemein bekannt, dass Quecksilber und dessen Verbindungen, zu denen auch Thiomersal, Ethylquecksilber und Methylquecksilber gehören, sowohl nephro- als auch neurotoxisch wirken, allerdings in viel höheren Dosen als diese in Impfstoffen verwendet werden. In den 90er-Jahren wurde die Frage nach der Toxizität von Thiomersal in Impfstoffen erneut aufgeworfen, weil die Anzahl der routinemäßig für Säuglinge und Kinder verwendeten Impfstoffe und damit

die ihnen verabreichte kumulative Thiomersaldosis in einigen Ländern zunahm. Verschiedene internationale Gremien (Europäische Arzneimittelagentur, EMEA, US Public Health Service/American Academy of Pediatrics, Institute of Medicine, IOM) kamen nach umfangreichen Nutzen-Risiko-Bewertungen kürzlich zu dem Schluss, dass auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse thiomersalhaltige Impfstoffe weder abgelehnt noch explizit empfohlen werden können. Sie empfahlen dennoch (auch vor dem Hintergrund umwelttoxikologischer Überlegungen), die Ausnahme von Thiomersal aus Kinderimpfstoffen anzustreben. Diese Empfehlung ist in Deutschland bereits weitgehend umgesetzt. Wenn ein Kind heute nach den Emp-

fehlungen der Ständige Impfkommission (STIKO) mit Kombinationsimpfstoffen grundimmunisiert wird, werden ihm kein Thiomersal bzw. nur noch in Spuren vorhandene Restmengen verabreicht. Im vorliegenden Beitrag werden die Ergebnisse neuer Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Thiomersal sowie umfangreiche epidemiologische Studien kritisch beurteilt. Die epidemiologischen Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Entwicklungsstörungen und thiomersalhaltigen Impfstoffen hin.

Schlüsselwörter

Thiomersal · Impfungen · Autismus · Neurodegenerative Entwicklungsstörungen

Thiomersal and immunisations

Abstract

Thiomersal was used in the 1930s for the first time for the preservation of vaccines to prevent bacterial and fungal contamination. Thiomersal is an organic compound containing 49% mercury (Hg) by weight. It is generally well known that mercury and its compounds, including thiomersal, ethylmercury, and methylmercury, act as nephro- and neurotoxins, however, at much higher doses than used in vaccines. In the 1990s the question of toxicity of thiomersal in vaccines was reassessed since the numbers of vaccines recommended for routine administration to infants and children, and therefore the cumulative thiomersal dose in chil-

dren, increased in some countries. Various international committees (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA, US Public Health Service/American Academy of Pediatrics, Institute of Medicine, IOM) concluded after an extensive risk/benefit analysis that scientific evidence is inadequate to reject or explicitly recommend thiomersal-containing vaccines for children. However (in line with the global goal of reducing exposure to mercury), they recommended promoting the elimination of thiomersal from paediatric vaccines. This has largely been achieved in Germany. Today a child in Germany can be immunised

in accordance with the official recommendations (STIKO) almost without the administration of thiomersal (residual amounts). Results of new pharmacokinetic and epidemiological studies are discussed. The evidence available to date does not support the hypothesis of a potential relationship between neurodevelopmental disorders and thiomersal-containing vaccines.

Keywords

Thiomersal · Immunisation · Autism · Neurodevelopmental disorders

für die Aufnahme von Quecksilber aus Impfstoffen nicht unumstritten.

Daten zur Pharmakokinetik von Thiomersal

Da über die Toxikologie von Ethylquecksilber ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$) wenig bekannt ist, basieren Schätzungen der Gesundheitsrisiken von Thiomersal in Impfstoffen bisher auf der Annahme, dass es ähnliche toxikologische/toxikokinetische Eigenschaften besitzt wie das chemisch nahe verwandte Methylquecksilber ($\text{CH}_3\text{-Hg}^+$). Für Methylquecksilber liegen einige toxikokinetische Parameter vor: Es wird postuliert, dass die Ausscheidung einer Kinetik erster Ordnung folgt, 5% der Substanz im Blutkompartiment verteilt werden und die Halbwertszeit im Blut ca. 50 Tage beträgt (Übersicht bei [12, 13]). Im Jahr 2002 erschien in der Zeitschrift *Lancet* aber eine Publikation von Pichichero et al. [14], die die Aufmerksamkeit auf sich lenkte, da sie nach Verabreichung von thiomersalhaltigen Impfstoffen bei Kindern eine kürzere Halbwertszeit für Ethylquecksilber zeigte, als bisher aufgrund der zum Methylquecksilber vorliegenden Daten angenommen wurde. Im Folgenden sollen nun der aktuelle Kenntnisstand über die Pharmakokinetik von Thiomersal bzw. von Ethylquecksilber zusammengefasst sowie die Untersuchungen von Pichichero et al. diskutiert werden.

Resorption

Clarkson [12] folgert aus der bekannten Reaktivität von organischen Quecksilberverbindungen mit Thiol-Gruppen, dass Thiomersal (Natrium-ethylmercuri-thiosalicylat) schnell zu Ethylquecksilber ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$) und Thiosalicylat dissoziiert. Er geht davon aus, dass die Injektion eines thiomersalhaltigen Impfstoffes zur sofortigen Freisetzung des Ethylquecksilbers in die umgebenden Gewebe führt. Aus chemischer Sicht ist denkbar, dass ein beträchtlicher Teil sofort mit Thiol-Liganden, die in Gewebeproteinen in großen Mengen vorhanden sind (quasi irreversibel?), reagiert. Ob daher die Annahme zutrifft, dass das aus Thiomersal freigesetzte Ethylquecksilber derselben Kinetik unterliegt, wie im Körper resorbiertes Ethyl-

quecksilber aus anderen Ethylquecksilberverbindungen, ist unklar. Obwohl davon ausgegangen wird, dass Ethylquecksilber das toxikologisch aktive Agens des Thiomersals ist, wissen wir nichts über das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption des intakten oder dissoziierten Stoffes von der intramuskulären Injektionsstelle in das Blut.

Konzentrationsangaben von quecksilberhaltigen Verbindungen in verschiedenen Körperflüssigkeiten beruhen in der Regel auf der Messung des Gesamtquecksilbers mittels atomspektrometrischer Verfahren, nachdem das Quecksilber aus der Probe aufgeschlossen und zu elementarem Quecksilber reduziert wurde. Je nach Wahl des eingesetzten Reduktionsmittels kann ermittelt werden, ob das gemessene Quecksilber vorher in einer organisch gebundenen oder in anorganischer Form vorlag. Über die genaue Struktur der Quecksilberverbindung könnten nur komplizierte re Methoden Auskunft geben.

Metabolismus und Verteilung

Metabolismus. Neben Ethylquecksilber muss mindestens ein weiteres Abbauprodukt von Thiomersal toxikologisch berücksichtigt werden: Ethylquecksilber setzt anorganisches zweiwertiges Quecksilber (Hg^{2+}) frei, ein toxisches Agens, das vor allem zu Nierenschädigungen führen kann. Bei einem Patienten, der eine Langzeitbehandlung mit einem thiomersalhaltigen Immunglobulinpräparat durchlaufen hatte, betrug der Anteil anorganischen Quecksilbers am Gesamtquecksilber im Blut 50% [15]. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden für Methylquecksilber, bei dem das anorganische Quecksilber nur 10% des Gesamtquecksilbers im Blut ausmacht [12]. Ethylquecksilber wird vermutlich schneller zu Hg^{2+} abgebaut als Methylquecksilber [16]. Dies könnte der Grund sein, warum Ethylquecksilber im Gegensatz zu Methylquecksilber beim Menschen auch Nierenschädigungen verursachen kann [16].

Es wird ferner angenommen, dass anorganisches zweiwertiges Quecksilber (Hg^{2+}) das toxische Agens ist, das nach Einatmen von Quecksilberdampf in Geweben gebildet wird. Heute vermutet man, dass es die Hauptursache für die nicht mehr beobach-

tete Kinderkrankheit Akrodynie war [13]. Sowohl beim Menschen als auch bei Tieren können hohe anorganische Quecksilberkonzentrationen im Gewebe (ca. 50% gemessen an den Gesamtmengen) erreicht werden. Beim oben beschriebenen Patienten lagen 30–40% des Gesamtquecksilbergehalts sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz des Gehirns in Form von anorganischem Quecksilber vor. Es gibt aber keine zuverlässigen Daten über eine Schwellenkonzentration für anorganisches zweiwertiges Quecksilber, deren Überschreitung schädliche Wirkungen induzieren könnte. Für zweiwertiges Quecksilber wird eine Gesamtkörperhalbwertszeit von 40 Tagen angegeben [13].

Verteilung und Halbwertszeit. Wenig ist über die Quecksilberkonzentrationen in menschlichen Geweben nach Verabreichung von Thiomersal bekannt. Signifikante Daten stammen von einem Patienten, der verstarb, nachdem er über einen Zeitraum von 6 Monaten Infusionen von menschlichem Blutplasma erhalten hatte, die Thiomersal als Konservierungsstoff enthielten (Übersicht bei [12]). Für diesen Patienten wurde eine kumulative Gesamtdosis von 284–450 mg Hg errechnet. Nach seinem Tod wurde der Quecksilbergehalt in verschiedenen Geweben ermittelt. Es ergab sich folgende absteigende Rangfolge: Leber, Nieren, Haut, Hirn, Milz. Die niedrigste Konzentration wurde im Plasma gemessen. Die Werte in den roten Blutkörperchen lagen 10-mal höher als im Plasma. Dieses Verteilungsverhalten ähnelt dem des Methylquecksilbers. Die Quecksilberkonzentrationen im Haar waren aber nur etwa 27-mal höher als im Plasma und lagen damit niedriger als das beschriebene Haar-Blut-Verhältnis für Methylquecksilber (250:1). Die Daten lassen dennoch vermuten, dass Ethylquecksilber ebenso wie Methylquecksilber im Kopfhaut akkumuliert.

Redwood et al. [17] berechneten die Quecksilberkonzentrationen in Haaren, die theoretisch aus der Aufnahme von Thiomersal in Kinderimpfstoffen resultieren könnten, wenn nach dem amerikanischen Impfplan der CDC (Center for Disease Control) geimpft und alle Impfstoffe Thiomersal enthalten würden. Die berechneten Hg-Konzentrationen erreichten Werte, die für das erste Lebensjahr über

dem 1-ppm-EPA-Aktionsniveau lagen, und gaben den Autoren Anlass zur Sorge. Die zugrunde liegenden Berechnungen beruhen jedoch auf einigen pharmakokinetischen Annahmen, die sehr theoretisch sind bzw. auf Daten, die für Methylquecksilber gelten (z. B. vollständige und sofortige Resorption, ein Haar-Blut-Verhältnis von 250:1, vgl. oben).

Die ersten Autoren, die Quecksilbermessungen im Blut von Kindern vor und nach der Gabe thiomersalhaltiger Impfstoffe durchführten, waren Stajich et al. [18]. Sie ermittelten in der ersten Woche nach der Geburt bei Säuglingen, die später eine einzelne Dosis eines Hepatitisimpfstoffes erhielten, vor der Impfung Blutwerte von 0,04–0,5 µg Hg/l. Durch die Impfung wurde eine Gesamtdosis von 12,5 µg Hg verabreicht. 48–72 Stunden nach der Impfung lagen die mittleren Blutwerte bei 7,4 µg Hg/l (bei Frühgeborenen) bzw. bei 2,2 µg Hg/l (bei zum normalen Geburtstermin geborenen Säuglingen). Berechnungen ergaben, dass diese Werte den für eine Methylquecksilberaufnahme zu erwartenden Konzentrationen, d. h. einer 5%igen Verteilung im Blut (das bei Frühgeborenen 8% und bei zum Geburtstermin geborenen Kindern 6,25% des Körpergewichts ausmacht) entsprechen. Dies stützte die Annahme über die Vergleichbarkeit der Verteilungskinetik von Ethylquecksilber und Methylquecksilber.

Im Gegensatz dazu fanden kürzlich Pichichero et al. [14], dass die Quecksilberkonzentrationen im Blut von Säuglingen nach Gabe thiomersalhaltiger Impfstoffe deutlich niedriger waren, als sie aus Berechnungen für Methylquecksilber zu erwarten gewesen wären. Die Autoren untersuchten 61 Säuglinge in einem Zeitraum von 3–28 Tagen nach der Impfung. Bei 2 Monate alten Säuglingen wurden Werte zwischen 3,75 und 20,55 nmol/l (entsprechend einem Maximum von 4,1 µg Hg/l) nach einer mittleren Gesamtquecksilberdosisgabe von 45,6 µg Hg (Dosisspanne 37,5–62,5) ermittelt. Viele Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze von ca. 0,5 µg Hg/l. Mittels einer populationskinetischen Anpassung wurde aus den individuellen Blutkonzentrationen sowie den individuell verabreichten Gesamtthiomersaldosen eine Plasmahalbwertszeit von ca. 7 Tagen (95%-CI: 4–10 Tage) für das aus Thiomersal

freigesetzte Ethylquecksilber geschätzt. Diese Halbwertszeit ist viel kürzer als die für Methylquecksilber angegebene (50 Tage, s. oben). Aus der ermittelten Halbwertszeit folgern die Autoren, dass das gesamte Ethylquecksilber in dem üblichen Zweimonatsintervall, der zwischen den Impfungen (in einigen Mitgliedsstaaten der EU werden auch Zweimonatsintervalle empfohlen) liegt, ausgeschieden sein sollte, sodass eine Akkumulation nicht möglich ist. Entsprechend wird auch von anderen Autoren gefolgert, dass das Risiko einer Hirn- oder auch einer Nierenschädigung durch diesen Stoff relativ gering sein sollte [12, 13].

Allerdings zeigt die Studie von Pichichero et al. in Bezug auf die Bestimmung der Plasmahalbwertszeit des aus Thiomersal freigesetzten Ethylquecksilbers methodische Schwächen: Bei jedem Säugling wurde nur zu einem einzigen und außerdem sehr späten Zeitpunkt Blut entnommen, es liegen keine Angaben über eventuelle Quecksilberkonzentrationen im Blut vor der Impfung vor, der populationskinetische Ansatz auf der Grundlage einer nur kleinen Anzahl von Säuglingen ist unsicher. Für die Schätzung der Halbwertszeit mussten zudem einige einfache Annahmen gemacht werden, die einer Überprüfung möglicherweise nicht standhalten können. Hierzu zählt z. B. die Annahme eines Einkompartimentmodells mit einer Ausscheidungskinetik erster Ordnung. Es ist durchaus anzunehmen, dass es tiefe Kompartimente gibt, in denen Quecksilber akkumuliert (Leber, Hirn, Haar, rote Blutkörperchen), sodass das Einkompartimentmodell eine unzulässige Vereinfachung darstellt. Für ein adäquateres Modell gibt es aber keine ausreichenden Kenntnisse, d. h., es ist nichts über den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen oder über den Zeitpunkt, zu dem ein Verteilungsgleichgewicht erreicht wird, bekannt. Das Modell geht auch von der Voraussetzung aus, dass Thiomersal (oder Ethylquecksilber) nach einer Kinetik erster Ordnung aus dem Gewebe in das Blut resorbiert wird, was ebenfalls nicht sicher ist. Wie Westphal und Hallier in ihrem Kommentar zur Publikation anmerken, gibt es sogar Grund zu der Annahme, dass intramuskulär verabreichtes Thiomersal ein Depot bildet ([19], s. auch oben unter Resorption).

Aber auch wenn die weit reichende Schlussfolgerung von Pichichero et al. im Hinblick auf die Halbwertszeit des aus Thiomersal freigesetzten Ethylquecksilbers etwas gewagt erscheint, so waren die gemessenen Werte im Blut der Kinder doch unerwartet niedrig. Die Autoren weisen darauf hin, dass keines der Kinder (zum Zeitpunkt der Messung) eine Quecksilberkonzentration von über 29 nmol/l (ppb) im Blut aufwies, was der für Nabelschnurblut als unbedenklich geltenden Konzentration entspricht [14]. Wie aber Halsey und Goldman in ihrem Brief an Lancet [20] richtig kommentierten, haben die Autoren sicher nicht die maximalen Konzentrationen gemessen, sodass eine Behauptung hinsichtlich unbedenklicher Blutwerte aus dieser Untersuchung nicht abgeleitet werden kann. Ferner verweisen Hallier und Westphal in ihrem Kommentar [19] auf In-vitro-Daten, die vermuten lassen, dass Thiomersal lokal an der Einstichstelle irreversible genotoxische Schäden verursachen könnte. Da die lokale Dosis viel höher ist als die Konzentration im Blut nahe legt, sind Blutwerte für die Ermittlung der lokalen Toxizität von geringer Aussagekraft.

Die Untersuchung von Pichichero zur Quecksilberbelastung bei Kindern nach Impfung mit thiomersalhaltigen Impfstoffen ist also noch unzureichend. Dennoch deutet sie darauf hin, dass sich die Pharmakokinetik von Ethylquecksilber und Methylquecksilber voneinander unterscheidet. Zudem weist Ethylquecksilber möglicherweise eine kürzere Halbwertszeit als Methylquecksilber auf. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten, die an Babyaffen gewonnen wurden [21].

Elimination

Würde Thiomersal intakt resorbiert, so spekuliert Clarkson [12], dass seine schnelle Ausscheidung im Urin durch tubuläre Sekretion (über den Carrier für schwache Säuren) möglich wäre. Dieser Eliminationsweg scheint jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein. Daten des Patienten, der durch Immunglobulininjektionen über längere Zeit einer hohen Thiomersalexposition ausgesetzt war, zeigen, dass 90% des Gesamtquecksilbers im Urin in anorganischer Form vorlag [14]. Dies

entspricht den Kenntnissen über Methylquecksilber: Erwachsene Menschen, die eine Methylquecksilberexposition erfahren haben, scheiden zwar wenig Quecksilber im Urin aus, dieses liegt dann aber vollständig in anorganischer Form vor [11]. Es wird vermutet, dass die Hauptmenge über den Stuhl ausgeschieden wird.

In der Studie von Pichichero et al. [14] wurden bei den Kindern auch Urin- und Stuhlproben untersucht (leider nur je eine Probe). Die dort gemessenen Gesamtquecksilberwerte (in fast vollständig anorganischer Form) bestätigen die Annahme, dass die Ausscheidung hauptsächlich über den Stuhl erfolgt.

Ein neuer Aspekt bezüglich der Toxikokinetik von Thiomersal im Zusammenhang mit Autismus bei Kindern wurde von Vasken Aposhian bei der IOM-Konferenz am 9. Februar 2004 dargelegt [22]. Er präsentierte Daten zu Quecksilbermessungen in Haaren aus dem Säuglingsalter von Kindern vor dem Ausbruch ihrer Autismuserkrankung sowie von gesunden Kindern. Die später an Autismus erkrankten Säuglinge wiesen in den Haaren deutlich geringere Quecksilberkonzentrationen auf als die gesunden. Dies veranlasste den Autor zu der These, dass die erstgenannten Kinder eine Effluxstörung aufweisen, d. h., dass bei ihnen die Fähigkeit, Quecksilber in das Haar auszuschcheiden, fehlt. Er postuliert, dass das Quecksilber im Gewebe der später an Autismus erkrankten Kinder akkumuliert und sich zur allgemeinen Quecksilberbelastung addiert. Demnach muss in Zukunft berücksichtigt werden, dass alle neuen Erkenntnisse über die Pharmakokinetik organischer Quecksilberverbindungen bei nicht autistischen Kindern auf autistische Kinder möglicherweise nicht anwendbar sind. Diese Hypothese ist bisher jedoch nicht bewiesen.

Epidemiologische Studien

In 3 kürzlich erschienenen Artikeln behaupteten M.R. Geier und D.A. Geier, dass es epidemiologische Beweise für einen Zusammenhang zwischen einer Quecksilberexposition durch thiomersalhaltige Impfstoffe und neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern gibt [23, 24, 25]. Zunächst analysierten die Autoren die gemeldeten Nebenwirkungen in der VAERS-Datenbank der

CDC (Vaccine Adverse Events Reporting System). Sie errechneten die Häufigkeit, indem sie die Anzahl der Meldungen von Autismus, geistigen Entwicklungsverzögerungen und Sprechstörungen durch die Anzahl der verabreichten Impfstoffdosen für jeden Hersteller zwischen 1992 und 2000 (für thiomersalhaltige Impfstoffe) bzw. zwischen 1997 und 2000 (für thiomersalfreie Impfstoffe) errechneten. Die relativen Risiken (RR) ergaben sich durch den Vergleich der Häufigkeiten nach Verabreichung thiomersalhaltiger Impfstoffe mit den Häufigkeiten nach Applikation thiomersalfreier Formulierungen. Für neurologische Entwicklungsstörungen wurden RRs zwischen 2,2 (Sprechstörungen) und 6 (Autismus) ermittelt, für Tod ein RR von 10 und für Anfallsleiden ein RR von 1,6. Im weiteren Verlauf der Studien analysierten die Autoren für jeden Impfstoff den Quecksilbergehalt. Sie folgerten, dass die erhöhten Risiken für neurologische Entwicklungsstörungen und Herzerkrankungen mit den steigenden Quecksilberdosen zusammenhängen. In der zweiten Studie berichteten die Autoren über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Prävalenz verschiedener Erkrankungen (einschließlich Autismus und Sprechstörungen) in bestimmten Geburtsjahrgängen und der Quecksilbermenge, die jedem Kind derselben Gruppe durchschnittlich verabreicht worden war. Die Analyse erfolgte auf der Grundlage des Berichtes des US-Bildungsministeriums und der jährlichen Überwachungsdaten für Lebendgeburten der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Die Validität dieser Studien wurde in der Fachöffentlichkeit eingehend diskutiert. Es wurde kritisch angemerkt, dass die Auswertung zahlreiche konzeptionelle und wissenschaftliche Fehler, Auslassungen von Tatsachen, Ungenauigkeiten und Falschaussagen enthalte (<http://search.aap.org/aap/CIS-Pframe.html?url=http://www.cispimmunity.org/pro/doc/Geiersummary.doc>).

Im Jahr 2003 wurden weitere epidemiologische Studien veröffentlicht, die die mögliche Toxizität von thiomersalhaltigen Impfstoffen in Kindern untersuchten. Sie werden nachfolgend vorgestellt und diskutiert.

Studie A. In den Vereinigten Staaten [24] wurde durch die CDC eine retrospekti-

ve Kohortenstudie unter Nutzung datenbankgestützter Informationen aus 3 (A, B, C) Health Maintenance Organizations (HMO) durchgeführt. Die mögliche Assoziation zwischen neurologischen Entwicklungsstörungen und einer Thiomersalexposition wurde mittels Datensätzen von ca. 120.000 in den 1990er-Jahren geborenen Säuglingen untersucht. Die kumulative Exposition gegenüber Thiomersal wurde nach dem ersten, dritten und siebten Altersmonat ermittelt. Untersucht wurde auf bis zu 12 Erkrankungen, darunter Autismus, Sprachverzögerung, Ticks und ADHS. Die kumulative Exposition gegenüber Thiomersal im Alter von 3 Monaten zeigte bei HMO A eine signifikante Korrelation zwischen Thiomersal in Impfstoffen und Ticks (RR: 1,89; 95%-Konfidenzintervall (CI): 1,05–3,38.) Bei HMO B wurden erhöhte Risiken für Sprachverzögerungen bei kumulativer Exposition im Alter von 3 (RR: 1,13; 95%-CI: 1,01–1,27) und 7 Monaten (RR: 1,07; 95%-CI 1,01–1,13) beobachtet. Alle anderen Erkrankungen zeigten keine signifikant erhöhten relativen Risiken. Bei HMO C wurden keine signifikanten Zusammenhänge gefunden. Die Ergebnisse aus HMO A und B, die hypothesengenerierend sein sollten, waren aber untereinander nicht konsistent. Außerdem konnten die Ergebnisse nicht durch die Daten von HMO C, die der Hypothesenüberprüfung dienen, bestätigt werden. Entsprechend folgerten die Autoren, dass zwischen thiomersalhaltigen Impfstoffen und Beeinträchtigungen der neurologischen Entwicklung keine signifikanten schlüssigen Zusammenhänge festgestellt werden konnten. Trotz ihrer hohen Aussagekraft weist die Studie aber vereinzelte methodische Schwächen auf, die kritisiert werden und hier nicht unerwähnt bleiben sollen:

- Die Vergleichbarkeit der kodierten Information wurde kritisiert. So wurden in den einzelnen HMOs zum Teil verschiedene Kodierungssysteme verwendet (ICD-9 und COSTART). Möglicherweise erklärt dies auch die Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Diagnosen in den HMO-A- und HMO-B-Kohorten (z. B. kamen verzögerte Sprech- und Sprachentwicklungen in HMO B seltener vor).

- Die vergleichsweise kurze Dauer der Nachuntersuchung wurde kritisiert. Da das mittlere Alter der Kinder zum Zeitpunkt einer Autismus-Diagnose bei 44–49 Monaten liegt, sollte der Zeitraum der Nachuntersuchung deutlich darüber hinausgehen, d. h. deutlich länger sein. Für Kinder der HMO B begann die Beobachtung (die Zeitvariable) am ersten Geburtstag bzw. am 1. Januar 1995 (je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintrat). Die Nachuntersuchungsphase endete aber bereits zum Zeitpunkt einer eventuellen Diagnose oder am letzten Tag der Nachuntersuchung (Ende 2000).
- Der Einfluss des unterschiedlichen medizinischen Versorgungsgrades der Kinder (der sich von HMO zu HMO unterscheiden kann) ist unbekannt, kann aber möglicherweise das Ergebnis beeinflussen. Zudem wurden nur solche Krankheitsbilder beurteilt, auf die ein Arzt aufmerksam gemacht wurde. Es ist also möglich, dass nicht alle Fälle erfasst wurden.

Die Autoren empfahlen daher, weitere Studien mit einheitlichen und konsistenten Beurteilungen der neurologischen Entwicklung von Kindern und verschiedenen kumulativen Expositionen von Thiomersal durchzuführen.

Studie B. In Dänemark wurde eine retrospektive populationsbasierte Kohortenstudie aller zwischen 1990 und 1996 ($n=467.450$) geborenen Kinder durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Impfung mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff in einem Zusammenhang mit der Entwicklung von Autismus stand [25]. Die Studie umfasst 2 Teile: 1) Vergleich von Kindern, die vor dem 1. Juni 1992 mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff bzw. danach mit einer entsprechenden thiomersalfreien Formulierung geimpft worden waren. 2) Vergleich von Inzidenzen bei Kindern, die 1, 2 oder 3 Dosen thiomersalhaltiger Impfstoffe erhalten hatten. Das Ergebnis zeigte, dass das relative Risiko für Autismus und andere Erkrankungen des Autismusspektrums zwischen Kindern, die thiomersalhaltige, und Kindern, die thiomersalfreie Impfstoffe erhalten hatten, nicht signifikant abwich (RR, 0,85 96%-CI: 0,60–1,20).

Ferner zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen der Dosis und der Schwere der Störung. Wegen des historischen Vergleiches sind Ergebnisse aus dem ersten Teil der Studie jedoch schwerer zu interpretieren. Mögliche Fehlinterpretationen ergeben sich aus dem beobachteten Anstieg der Inzidenz von Autismus in den 90er-Jahren und später, der kürzeren Dauer der Nachuntersuchung von Kindern, die thiomersalhaltige Impfstoffe erhalten hatten und aus der möglichen Auswirkung von zeitabhängigen Faktoren, die mit der Entwicklung von Autismus und anderen Krankheiten des Autismusspektrums zusammenhängen. Der zweite Teil der Studie ist jedoch stichhaltiger.

Studie C. In Dänemark wurden weiterhin Daten aus dem dänischen psychiatrischen Zentralregister, in dem alle Einweisungen in die Psychiatrie seit 1971 und alle ambulanten Kontakte zu psychiatrischen Abteilungen seit 1995 erfasst wurden, analysiert. Daten von Kindern im Alter zwischen 2 und 10 Jahren, die während des Zeitraums zwischen 1991 und 2000 [15] die Diagnose Autismus erhalten hatten, wurden erfasst. In dem Zeitraum, in dem thiomersalhaltige Impfstoffe verwendet wurden, gab es keinen Hinweis auf einen Anstieg der Autismus-Inzidenz. Zwischen 1991 und 2000 nahm die Häufigkeit der Diagnose Autismus zu und stieg stetig weiter an, auch nachdem Thiomersal aus den Impfstoffen entfernt worden war. Ob dieser Anstieg eine echte Zunahme der Erkrankung widerspiegelt oder durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit sowie durch verbesserte Diagnosemöglichkeiten bedingt ist, bleibt offen.

Studie D. Eine ganz ähnliche Studie befasste sich mit Daten aus den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts aus Kalifornien, Schweden und Dänemark [26]. Die Ergebnisse zeigen, dass in allen 3 Ländern die Häufigkeit autismusähnlicher Störungen in der Zeit zwischen 1985 und 1989 zunahm und dieser Anstieg in den frühen 90ern des letzten Jahrhunderts weiter beschleunigt wurde. Anders als in den Vereinigten Staaten, wo die Durchschnittsmengen an Thiomersal, die ein Säugling mit allen Impfungen möglicherweise erhalten

hatte, in den 90er-Jahren noch anstieg, begannen die Thiomersalexpositionen sowohl in Schweden als auch in Dänemark, wo sie in den 70er- und 80er-Jahren ohnehin bereits niedrig waren, in den späten 80er-Jahren zu sinken. In den frühen 90er-Jahren wurde Thiomersal dort vollständig aus den Impfstoffen entfernt.

Unveröffentlichte Studien. Kürzlich wurden im Vereinigten Königreich 2 epidemiologische Studien unabhängig voneinander durchgeführt. Ihre Daten wurden bereits mehrfach mündlich präsentiert und werden demnächst veröffentlicht [27]. Eine Studie wurde auf der Basis der Daten, die in der britischen General Practitioner Research Database (GPRD) verfügbar sind, durchgeführt. Für die zweite Studie wurden die Daten einer bereits bestehenden longitudinalen Studie in der Grafschaft Avon (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood, ALSPAC) verwendet. Hier ist zu beachten, dass die maximale Ethylquecksilberexposition im Vereinigten Königreich niedriger ist, als dies in den USA bis vor kurzem der Fall war. Beide Studien ergaben keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Autismus bzw. anderen neurodegenerativen Erkrankungen und Thiomersal in Kinderimpfstoffen.

Fazit und Diskussion

Es ist bekannt, dass die akzidentielle Exposition gegenüber größeren Mengen Methylquecksilber beim Menschen zu dauerhaften neurologischen Schäden mit zum Teil tödlichen Ausgängen führen kann. Den Auswirkungen einer niedrig dosierten, aber lang andauernden Exposition gegenüber Methylquecksilber auf Säuglinge, die bereits pränatal durch Fischkonsum der Mutter exponiert worden waren, wurde in 3 gut dokumentierten Studien nachgegangen. Allerdings waren die Studienergebnisse inkonsistent. Es sind bislang keine Daten bekannt, die die Schädigung der neurologischen Entwicklung durch niedrig dosierte Exposition gegenüber Ethylquecksilber zeigen.

Richtlinien für die Ethylquecksilberexposition wurden aus Richtlinien für Methylquecksilber abgeleitet. Diese Extrapolation beruht allerdings auf der Annahme,

Tabelle 1

Übersicht der in Deutschland zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Impfstoffe ohne (bzw. mit Spuren oder mit nicht mehr nachweisbaren Mengen) Thiomersal oder andere organische Quecksilberverbindungen (Stand: 5/04)

| Impfstoffgruppe | Präparate ohne Thiomersal | Impfstoffgruppe | Präparate ohne Thiomersal | Impfstoffgruppe | Präparate ohne Thiomersal |
|-----------------|---|------------------|---|--------------------------|--|
| Cholera | Dukoral Cholera-Impfstoff Behring | Typhus+HepA | ViATIM Hepatyrix | Masern | Masern-Virus-Impfstoff Masern-Impfstoff Merieux Masern-Vaccinol |
| DTPa | Infanrix | FSME | Encepur Encepur Kinder FSME-IMMUN 0.25 ml Junior FSME-IMMUN Erwachsene | Mumps | Mumpsvax |
| DTPa+Hib | Infanrix+Hib | | | Masern+Mumps | M-MVax MM Diplovax |
| DTPa-HB | Infanrix-HepB | Heptitis A | Havrix 1440 HepA-RIX 1440 Havrix 720 Kinder HepA-Rix 720 Kinder Vaqta Vaqta K pro infantibus Avaxim HAV Pur Epaxal Berna | Masern+Mumps+Röteln | M-M-R-Vax MMR Triplovax Priorix MMR-GSK |
| DTPa-HB-IPV | Infanrix penta | | | Röteln | Röteln-Impfstoff (HDC) Mérieux Ervevax |
| DTPa-IPV+Hib | Pentavac Infanrix-IPV+Hib | | | Rabies | Tollwutimpfstoff (HDC) inaktiviert Rabipur Rabivac |
| DTPa-HB-IPV-Hib | Infanrix hexa Hexavac | Heptitis B (Erw) | HBVAX PRO Engerix B Erwachsene | Polio inaktiviert | IPV-Mérieux IPV-Virelon |
| Hib | Pedvax HIB Liquid HIBTITER Hib-SBB Hiberix Act-HIB | Heptitis B (Ki) | Engerix B Kinder HepB-Rix Kinder | Polio lebend, attenuiert | Polio-Sabin S |
| Hib-HepB | Procomvax | Hep A+Hep B | Twinrix Twinrix Kinder Ambirix | Gelbfieber | Stamaril |
| Meningokokken | NeisVac-C Menjugate Meningitec Menomune Meningokokken-Impfstoff A+C Merieux Mencevax ACWY | Influenza | Begrivac Grippeimpfstoff Chiron Fluad Fluarix Influsplit SSW Grippe-Impfstoff Hexal Addigrip Mutagrip Mutagrip Kinder Grippeimpfstoff ratiopharm InfectoVac Flu Grippe Impfstoff Stada | Varizella | Varilrix Varizella GSK Varivax |
| Pneumokokken | Prevenar Pneumovax 23 Fertigspritze Pneumovax 23 Durchstechflasche | | | | |
| Tetanus | Tetanol pur | | | | |
| Td | Td-Rix Td-Pur | | | | |
| Td-IPV | Td-Virelon Revaxis | | | | |
| Td-Pa | Boostrix | | | | |
| Td-Pa-IPV | Repevax Boostrix-IPV | | | | |
| Typhus | Typhim Vi Typherix Vivotif Typhoral-L, Kapseln | | | | |

DTPa Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär), Hib Haemophilus influenzae Typ b, HB Hepatitis B, IPV inaktivierte Poliovakzine, Td Tetanus-Diphtherie, FSME Frühsommer-Meningoenzephalitis.

dass sich das pharmakokinetische Profil bei der Stoffe gleicht. Neue Untersuchungen sowohl am Affen als auch beim Menschen begründen aber einen berechtigten Zweifel an der Gültigkeit dieser Hypothese. So lässt sich aus diesen Arbeiten ableiten, dass die Eliminationshalbwertszeit von Ethylquecksilber viel niedriger ist als die von Methylquecksilber. Offenbar wird Ethylquecksilber aus dem Körper schneller ausgeschieden.

Veröffentlichungen von Geier und Geier über Analysen der Daten aus dem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) berichteten im Vergleich zur Applikation thiomersalfreier DTPa-Impfstoffe über einen statistischen Anstieg des Vorkommens von Autismus, geistiger Retardierung und Sprechstörungen nach Gabe der entsprechenden thiomersalhaltigen Formulierungen. Die für diese Analyse verwendeten Methoden sind jedoch unzureichend, schlecht dokumentiert und enthalten schwere Fehler. Die Ergebnisse dieser Studien sind daher als wenig valide zu bezeichnen.

Derzeit verfügbare Daten, die trotz einzelner methodischer Schwächen über eine hohe Aussagekraft verfügen, entstammen epidemiologischen Untersuchungen aus den USA, dem Vereinigten Königreich und Dänemark. Hier konnte das Expositions-niveau gegenüber Ethylquecksilber aus thiomersalhaltigen Impfstoffen mit individuellen Ergebnissen in Zusammenhang gebracht werden. Keine der Studien belegt aber die Hypothese eines potenziellen Zusammenhangs zwischen neurodegenerativen Entwicklungsstörungen und thiomersalhaltigen Impfstoffen. Um das Problem intensiver zu beleuchten, werden in den USA weitere Studien durchgeführt bzw. geplant.

In der öffentlichen Diskussion um die Sicherheit von Impfstoffen wird immer wieder gefordert, ein bestimmtes Risiko auszuschließen. In diesem Zusammenhang ist es daher wichtig, noch einmal zu verdeutlichen, dass epidemiologische Studien ein Risiko lediglich quantifizieren, aber nicht mit letzter Sicherheit ausschließen können. Es ist demnach nicht möglich, mithilfe epidemiologischer Studien die Sicherheit von Thiomersal zu „beweisen“.

Bis jetzt sind keine Nebenwirkungen durch die in Impfstoffen verwendeten niedrigen Thiomersaldosen bekannt, außer seltenen Überempfindlichkeitsreaktionen [3]. Bei Verdacht auf eine Überemp-

findlichkeitsreaktion kann in Deutschland problemlos auf thiomersalfreie Impfstoffe umgestellt werden. Von Interesse ist auch, dass es offenbar selbst bei Impfungen mit einer bekannten Kontaktallergie auf Thiomersal (z. B. aus topischen Arzneiformen) nur selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen nach intramuskulärer Gabe eines thiomersalhaltigen Impfstoffs kommt [28].

Da es bislang nicht möglich ist, das Risiko für Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und für Feten zu quantifizieren, sollten als reine Vorsichtsmaßnahme in der Schwangerschaft und bei Frühgeborenen thiomersalfreie Impfstoffe bevorzugt werden [29]. In Deutschland sind seit Jahren zur Grundimmunisierung von Kindern thiomersalfreie Impfstoffe auf dem Markt. Wenn ein Kind heute entsprechend des von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfkalenders geimpft wird und Kombinationsimpfstoffe zur Grundimmunisierung erhält, wird ihm kein Thiomersal (bzw. höchstens zu vernachlässigende Restmengen) verabreicht. Auch für Impfstoffe, die vorwiegend bei Erwachsenen angewendet werden, stehen thiomersalfreie Impfstoffe oder Impfstoffe mit geringen Thiomersalmengen zur Verfügung (■ **Tabelle 1**).

Auf der Basis der hier dargestellten wissenschaftlichen Daten kamen die WHO, das IOM und die EMEA unabhängig voneinander zu folgenden Bewertungen [4]:

- Die neuesten epidemiologischen Studien sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. sprechen weder für noch gegen einen Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen.
- Der Nutzen von Impfungen mit thiomersalhaltigen Impfstoffen (z. B. in Mehrdosenbehältnissen) überwiegt eindeutig die hypothetischen Risiken.
- Im Sinne der globalen Quecksilberbelastung sollte die Bereitstellung von thiomersalfreien Impfstoffen oder von Impfstoffen, die Thiomersal höchstens in Spuren enthalten, weiter vorangetrieben werden.

Für viele in Deutschland zugelassene und auf dem Markt erhältliche Impfstoffe ist die letzte Forderung bereits erfüllt.

Korrespondierender Autor

Dr. K. Weisser

Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen
E-Mail: weika@pei.de

Literatur

1. Ball LK, Ball R, Pratt RD (2001) An assessment of Thiomersal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 107:1147–1154
2. Margos L (2003) Neurotoxic character of Thiomersal and the allometric extrapolation of adult clearance half-life to infants. *J Appl Toxicol* 23: 263–269
3. Seal D et al. (1991) The case against thiomersal. *Lancet* 338: 316–316
4. EMEA Public Statement (2004) On Thiomersal in vaccines for human use- recent evidence supports safety of Thiomersal-containing vaccines: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>
5. CDC (1999) Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (26): 563–565
6. Institute of Medicine (2001) Immunization safety review: Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders: October 2001. <http://www.nap.edu/books/0309076366/html/index.html>
7. Institute of Medicine (2004) Immunization safety review: vaccines and autism: May 2004. <http://www.nap.edu/books/030909237X/html/>
8. World Health Organization. Statement on thiomersal (2003) http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/print.html
9. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F et al. (2003) Vaccine safety datalink team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 112 (5): 1039–1048
10. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M (2003) Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 290(13): 1763–1766
11. Bakir F, Damlugi SF, Amin-Zaki L et al. (1973) Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 181: 230–241
12. Clarkson TW (2002) The three modern faces of mercury. *Envir Health Perspect* 110 [Suppl 1]: 11–23
13. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ (2003) The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 349:1731–1737
14. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J (2002) Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 360: 1737–1741
15. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB et al. (2003) Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 112: 604–606
16. Magos L, Brown AW, Sparrow S et al. (1985) The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol* 57: 260–267
17. Redwood L, Bernard S, Brown D (2001) Predicted mercury concentrations in hair from infant immunizations: cause of concern. *NeuroToxicol* 22: 691–697
18. Stajich GV, Lopez GP, Harry SW et al. (2000) Iatrogenic exposure to mercury levels after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr* 136: 679–681

19. Westphal GW, Hallinger E (2003) Mercury in infants given vaccines containing thiomersal. Letter to the editor. Lancet 361
20. Halsey NA, Goldman LR (2003) Mercury in infants given to vaccines containing thiomersal. Letter to the editor. Lancet 361
21. Sarger PR (2003) Evaluation of thiomersal-containing vaccines in non-human primates. Presentation at CDC, ACIP Meeting
22. Aposkin HV (2004) A toxicologist's view of Thiomersal and autism. transcript. Immunization safety review committee. Vaccines and Autism. <http://www.iom.edu/Object.File/Master/19/140/0.pdf>
23. Geier MR, Geier DA (2003) Thiomersal in childhood vaccines, neurodevelopmental disorders, and heart disease in the United States. J Am Physicians Surg 8: 6–11
24. Geier MR, Geier DA (2003) An association of the impact of thiomersal on childhood neurodevelopmental disorders. Ped Rehabil 6: 97–1002
25. Geier MR, Geier DA (2003) Neurodevelopmental disorders after thiomersal-containing vaccines. Exp Biol Med 228: 660–664
26. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M et al. (2003) Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. Am J Prev Med 2: 101–106
27. Miller E (2004) Exposure to thimerosal-containing vaccines in U.K. children and autism. Transcript. Immunization Safety Review Committee. Vaccines and Autism, Feb 9, 2004 meeting of the IOM, unpublished data
28. Audicana MT, Munoz D, del Pozo MD et al. (2002) Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. Am J Contact Dermatitis 13 (1): 3–9
29. Clements JC (2004) The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. Vaccine 22: 1854–1861

DIMDI PharmSearch - unabhängige und kostenfreie Arzneimittelinformation für Ärzte

Das DIMDI bietet seit kurzem ein neues Arzneimittelinformationssystem exklusiv für Ärzte an. Die DIMDI PharmSearch ist über die Internetseiten des Instituts kostenfrei zu recherchieren. Damit stehen beim DIMDI nun auch speziell auf die Bedürfnisse von Ärzten ausgerichtete Arzneimittelinformationen zur Verfügung – umfassend, unabhängig und frei von Werbung.

Der monatlich aktualisierte Datenbestand der DIMDI PharmSearch umfasst alle apothekenüblichen Arzneimittel in Deutschland. Dies entspricht weit über 100.000 Arzneimittelpackungen inklusive Phytotherapeutika und Homöopathika. Sämtliche Wirk- und Hilfsstoffe werden ausgewiesen.

Neben ausführlichen und umfassenden Informationen über Zusammensetzung, Dosierung, Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen etc. der enthaltenen Arzneimittel sind auch packungsbezogene und ökonomische Arzneimitteldaten, wie z.B. aktuelle Preise und Festbetragslisten, zugänglich.

Zahlreiche Verlinkungen innerhalb der Datenbank erlauben die zeitsparende weiterführende Recherche beispielsweise nach Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoff, der gleichen Wirkstoffgruppe oder der gleichen Festbetragsgruppe. Die Recherche nach Arzneimittelinformationen kann über verschiedene Einstiegspunkte erfolgen:

- Eine einfache Suchfunktion erlaubt die schnelle Recherche über Handelsnamen, Wirkstoffnamen, Pharmazentralnummer oder ein beliebiges Schlagwort.
- In einer erweiterten Suche können verschiedene Suchkonzepte miteinander verbunden werden. Dies erlaubt beispielsweise die Suche eines bestimmten Wirkstoffes in einer speziellen Darreichungsform. Analog zur einfachen Suche sind weitere Einschränkungen in Hinblick auf Verschreibungspflicht, Wirkstoffmenge oder Importstatus der Arzneimittel möglich.

- Darüber hinaus stehen weitere Suchfunktionen zur Verfügung, über die alle Arzneimittel eines Anbieters oder alle Arzneimittel der gleichen Indikationsgruppe recherchiert werden können.

Die DIMDI PharmSearch wird zukünftig kontinuierlich erweitert und mit zusätzlichen Arzneimittelinformationen verknüpft. Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Anwendung nur von Ärzten genutzt werden. Für den Zugang (unter www.dimdi.de – Datenbanken) ist ein DocCheck-Passwort erforderlich.

Ansprechpartner DIMDI PharmSearch:
 Marie-Antoinette Jakobs,
 Tel. (0221) 4724-305,
 E-Mail: jakobs@dimdi.de,
 Ansprechpartner Öffentlichkeitsarbeit:
 Susanne Breuer,
 Tel. (0221) 4724-350,
 E-Mail: breuer@dimdi.de,
 Oliver Wesemann,
 Tel. (0221) 4724-487, E-Mail:
wesemann@dimdi.de

Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln stellt im Internet ein hochwertiges Informationsangebot für alle Bereiche des Gesundheitswesens zur Verfügung. Die rund 80 Datenbanken mit rund 100 Millionen Dokumenten repräsentieren eines der wichtigsten medizinischen Informationsangebote in Deutschland.

Zu den Aufgaben des DIMDI gehören u.a. die Herausgabe deutscher Versionen von medizinischen Klassifikationen sowie der Aufbau von Informationssystemen für Arzneimittel, Medizinprodukte und Health Technology Assessment (HTA).

Quelle: DIMDI PharmSearch