

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010 //

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen, die jährlich bei Millionen von Menschen durchgeführt werden. In den letzten Jahren ist in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge hinsichtlich realer und vermeintlicher Risiken von Impfungen zu beobachten. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, nicht völlig frei von Nebenwirkungen. Um mögliche neue Arzneimittelrisiken zeitnah erkennen zu können, ist es besonders wichtig, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen zu melden und zu erfassen. Im Folgenden wird eine Übersicht der im Jahr 2010 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen sowie ihre Bewertung vorgestellt.

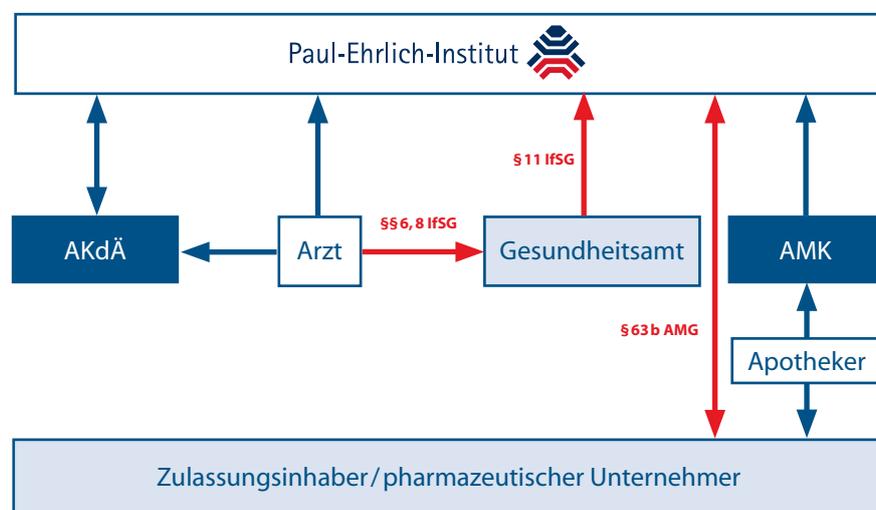
MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflichtung von Nebenwirkungen gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung eines Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) gegenüber der jeweiligen Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise mit dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs.1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine namentliche Meldepflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet (Impfkomplicationen).

Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Meldepflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen; rot: gesetzliche Meldepflichtungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: AkdÄ, Arzneimittelkommission der Apotheker: AMK, Arzneimittelgesetz: AMG, Infektionsschutzgesetz: IfSG



METHODIK DER BEWERTUNG

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2010 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden nicht berücksichtigt, da sie bis auf vereinzelte Nachmeldungen bereits im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2010 veröffentlicht wurden.¹ Es werden daher in der Zusammenfassung lediglich neue Signale zur A/H1N1-Impfung dargestellt. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber).

Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann. Der ursächliche Zusammenhang einer Nebenwirkung/Impfkomplikation mit dem verabreichten Impfstoff wird im PEI nach den Kriterien der WHO von „gesichert“ bis „nicht zu beurteilen“ bewertet. Dieses Vorgehen wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben.² Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien der WHO wenig spezifisch sind. Daher ist die Bewertung eines ursächlichen Zusammenhangs immer auch mit einer gewissen Unsicherheit verbunden.

Da auch Ereignisse gemeldet wurden, die weit vor dem Beobachtungszeitraum 2010 lagen, wurde auf eine Kalkulation einer Melderate verzichtet.

Neben der qualitativen Analyse jedes einzelnen Falles werden im PEI zusätzlich quantitative Methoden zur Signaldetektion wie das Proportional Reporting Ratio (PRR) eingesetzt.³ Die Methode wurde im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2012 beschrieben.⁴ Nach Evans et al.³ besteht ein Hinweis auf ein Signal, wenn ein PRR-Wert von mindestens zwei und ein Chi-Quadrat-Wert (χ^2) als Maß für die Verlässlichkeit des Ergebnisses von mindestens vier vorliegen und dabei drei oder mehr Meldungen für das zu untersuchende Ereignis vorhanden sind. Das PEI hat die Angaben der ursprünglichen Meldungen bezüglich des Ausgangs einer Nebenwirkung/Impfkomplikation geändert, wenn von einem bleibenden Schaden auszugehen ist (z. B. bei chronischen Erkrankungen). Die Analyse der Meldungen aus dem Jahr 2010 erfolgte auf dem Kenntnisstand zu den einzelnen Fällen vom 31.12.2011. Auswertungen nach Organklassen („System Organ Class“, SOC) werden genutzt, um Änderungen des Nebenwirkungsprofils eines Impfstoffs zu erkennen. Dabei wird der prozentuale Anteil von unerwünschten Reaktionen, die eine Organklasse betreffen (z. B. Nervensystem), zu allen unerwünschten Reaktionen ermittelt. Eine solche Auswertung wurde für trivalente, saisonale Grippeimpfstoffe durchgeführt, wobei alle Meldungen mit dem Datum der Impfung während der jeweiligen Impfsaison (September bis März) einbezogen wurden.

Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2010 erfolgten Meldungen von Impfkomplikationen durch die Gesundheitsämter (n=454)



Tabelle 1:
Meldungen über
Verdachtsfälle von
Nebenwirkungen/
Impfkomplikationen
an das PEI im
Jahr 2010 in den
einzelnen Alters-
gruppen

	gesamt	Kinder < 2 Jahre	Kinder 2–5 Jahre	Kinder 6–11 Jahre	Kinder 12–17 Jahre	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre
Fälle (gesamt)	1.551	438	101	72	119	532	207
schwerwiegende Fälle	1.065 (68,7%)	325 (74,2%)	66 (65,3%)	43 (59,7%)	91 (76,7%)	333 (62,6%)	132 (63,8%)
Alter (Median)	18 Jahre	0,6 Jahre	3 Jahre	9 Jahre	14 Jahre	40,5 Jahre	70 Jahre
weiblich	54,5%	41,3%	45,5%	30,6%	82,4%	63,7%	58,9%
männlich	43,5%	58,2%	53,5%	69,4%	17,6%	35,2%	41,1%
Geschlecht unbekannt	2%	0,5%	1%	0	0	1,1%	0
Todesfälle	23 (1,5%)	8 (1,8%)	0	0	1 (0,8%)	3 (0,6%)	11 (5,3%)
bleibender Schaden	46 (3%)	13 (3%)	5 (5%)	1 (1,4%)	3 (2,5%)	17 (3%)	5 (2,4%)
Allgemeinzustand verbessert*	89 (5,7%)	20 (4,6%)	5 (5%)	1 (1,4%)	6 (5%)	37 (7%)	18 (8,7%)
wiederhergestellt	749 (48,3%)	297 (67,8%)	59 (58,4%)	43 (59,7%)	61 (51,3%)	196 (36,8%)	72 (34,8%)
nicht wiederhergestellt*	338 (21,8%)	41 (9,4%)	9 (8,9%)	15 (20,8%)	19 (16%)	178 (33,4%)	64 (30,9%)
unbekannt	308 (19,9%)	59 (13,5%)	23 (22,7%)	12 (16,7%)	29 (24,4%)	101 (19%)	37 (17,9%)

* Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt

AUSWERTUNG

Im Jahr 2010 erhielt das PEI insgesamt 1.551 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen (ausgenommen der Meldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1v-Impfstoffen, siehe Methodik). Dabei ist zu beachten, dass bei 371 Meldungen das Impfdatum vor dem 1.1.2010 lag. Bei 309 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 1.1.2010. Bei 336 Meldungen waren das Impfdatum und/oder das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation unbekannt. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

MELDUNGEN DER GESUNDHEITSÄMTER NACH DEM INFZEKTIONSSCHUTZGESETZ

454 der 1.551 Meldungen (29,3%) wurden über die Gesundheitsämter mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 2 dargestellt. Bezogen auf die Bevölkerungsgröße bestehen deutliche Unterschiede der Melderaten der Bundesländer. So beträgt die Melderate in Sachsen ein Fall auf 58.000 Einwohner, in Thüringen 1:91.000, in Bayern 1:188.000, in Hessen 1:265.000 und in Berlin 1:500.000 Einwohner. Insgesamt erscheint die Melderate in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern. Betrachtet man die Verteilung der Meldungen, die das PEI direkt von Ärzten erhielt (907/1.551), so zeigt sich ein geringerer Unterschied zwischen neuen und alten Bundesländern.

BEWERTUNG DES MÖGLICHEN URSÄCHLICHEN ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN UNERWÜNSCHTER REAKTION UND IMPFUNG

In keinem der 1.551 Verdachtsfälle wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der unerwünschten Reaktion und dem Impfstoff nach den Kriterien der WHO vom PEI als „gesichert“ bewertet, in 85 Fällen als „wahrscheinlich“, in 687 Fällen als „möglich“, in 435 Fällen als „unwahrscheinlich“. In 344 Fällen war keine abschließende Beurteilung möglich, da die Datenlage zur Beurteilung nicht ausreichend war. Die PEI-Bewertung der Einzelfallmeldungen findet sich im Anhang I, der auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts abgerufen werden kann.⁵ Wichtig ist, dass sich die Bewertung eines Einzelfalles mit dem wachsenden wissenschaftlichen Erkenntnisstand ändern kann. Unabhängig von der Bewertung im PEI zählt jede Meldung im Rahmen der Detektion neuer möglicher Risikosignale.

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHEN AUSGANG

Bei 1,5 Prozent der Verdachtsfälle (23/1.551) wurde ein tödlicher Ausgang berichtet. In keinem Fall wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ bewertet. In zwei Fällen bewertete das PEI den Zusammenhang als „möglich“:

- Ein Patient erlitt laut Autopsiebericht kurz nach einer Gripeschutzimpfung höchstwahrscheinlich einen anaphylaktischen Schock. Wegen der zeitlichen Nähe zur Impfung wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „möglich“ bewertet. Alternativ ist in diesem Fall auch eine Reaktion nach Schmerzmitteleinnahme nicht ganz auszuschließen.
- In einem zweiten Fall kam es zu einem Ertrinkungstod bei einem Jugendlichen, der vermutlich als Folge eines Fieberkrampfs 28 Tage nach Varizellenimpfung auftrat. Da der Fieberkrampf als Diagnose nicht gesichert ist und auch andere Ursachen (Infekt) berücksichtigt werden müssen, wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und Fieberkrampf mit nachfolgender Bewusstlosigkeit und Ertrinken vom PEI als „möglich“ bewertet.

In 15 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis mit tödlichem Ausgang und der jeweiligen Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet. Es handelt sich um folgende Meldungen:

- Vier Meldungen betrafen einen plötzlichen Kindstod nach Infanrix hexa® und/oder Prevenar 13® sowie Pentavac® bei Säuglingen im Alter bis zu drei Monaten. Zahlreiche epidemiologische Studien haben bisher kein erhöhtes Risiko für SIDS (sudden infant death syndrome) nach Gabe von Kinderimpfstoffen ergeben (Übersicht bei⁶).
- Elf Meldungen, bei denen eine andere Todesursache festgestellt wurde (Herzinfarkt n=1, Verdacht einer Lungenembolie n=1, Schlaganfall n=1, Bolusaspiration n=1, plötzlicher Herztod bei bestehenden Risikofaktoren n=2, Infektionen/Sepsis n=4, Tod in der Folge der Grunderkrankung n=1).

In sechs Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „nicht beurteilbar“ bewertet, da entweder keine Todesursache im Rahmen einer Autopsie ermittelt werden konnte oder keine Obduktion (trotz unklarer Todesursache) durchgeführt wurde. Allerdings bestanden in vier der sechs Fälle schwere Grunderkrankungen, die todesursächlich gewesen sein könnten. In einem fünften Fall wurde von einem Angehörigen der Tod einer Seniorin fünf Monate nach Grippeimpfung berichtet, ohne dass weitere Informationen recherchierbar waren. In einem Fall kam es bei einem zwölf Monate alten Kind fünf Tage nach Meningokokken-C- und gleichzeitiger MMR-Impfung zu einem Kreislaufkollaps. Das Kind verstarb in der Folge eines hypoxischen Hirnschadens. Im Rahmen einer Autopsie konnte keine Todesursache gefunden werden.

MELDUNGEN ÜBER BLEIBENDEN SCHADEN

Insgesamt wurden dem PEI 46 Meldungen (24 Kinder, davon zwei ohne genaue Altersangabe, und 22 Erwachsene) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Dabei konnte kein bestimmtes Muster erkannt werden. Auch wurden verschiedene Impfstoffe angeschuldigt. Vier Fälle wurden vom PEI in einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung gesehen, davon zwei Fälle eines Abszesses an der Injektionsstelle und ein Fall einer Hautnekrose (2 x 3 cm) mit Muskelatrophie am Oberarm nach Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff. In 17 Fällen konnte wegen lückenhafter Information und/oder unzureichendem wissenschaftlichen Kenntnisstand der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilt werden:

- Drei Meldungen einer Multiplen Sklerose (MS) bei Patientinnen (im Alter von zwölf, 14 und 21 Jahren) nach HPV-Impfung im Jahr 2007, 2008 beziehungsweise mit unbekanntem Impfdatum sowie zwei weitere Meldungen einer MS bei einem Patienten nach FSME-, DT-, Grippe-, Hepatitis-B- und -A-Impfung im Jahr 2004 und einem Patienten nach Hepatitis-A-, Gelbfieber- und Polioimpfung im Jahr 2001. Aufgrund der Meldungen einer MS nach HPV-Impfung wurde eine quantitative Auswertung der relativen Meldehäufigkeit (PRR) zu HPV-Impfung und MS seit der ersten Anwendung in Deutschland bis Ende 2010 ermittelt. Sowohl das alters- (neun bis 45 Jahre) und geschlechtsbezogene PRR (0,63, Chi^2 : 2,68) als auch das nicht stratifizierte PRR (1,5, Chi^2 : 2,24) ergaben keinen Hinweis auf ein Signal.
- Drei Fälle eines unklaren Krankheitsbildes nach FSME-Impfung im Jahr 1998, nach HPV-Impfung im Jahr 2008 und Gripeschutzimpfung im Jahr 2009.
- Drei Fälle einer geistigen Retardierung/Entwicklungsverzögerung nach Impfstoffen zur Grundimmunisierung bei Kindern. In einem Fall wurde nach Impfung im Jahr 1972 mit Tetanus-, Polio- und Pockenimpfstoff eine Epilepsie und Enzephalopathie festgestellt. Zwei weitere Fälle beziehen sich auf Säuglinge, die im Jahr 2000 eine Fünffachimpfung (DTaP-IPV/Hib) erhalten hatten.
- Jeweils ein Fall einer Polymyalgia rheumatica nach DTaP-IPV-Impfung im Jahr 2008, einer Optikusneuritis nach Hepatitis B- und -A-Impfung im Jahr 2008, einer Neurodermitis nach DTaP- und Rotavirusimpfung im Jahr 2010, eines Miller-Fisher-Syndroms nach FSME-Impfung im Jahr 2004, einer Myalgie nach 23-valenter Pneumokokkenimpfung im Jahr 2009 und einer rheumatoiden Arthritis mit Raynaud-Syndrom nach Gripeschutzimpfung im Jahr 2003.

In 25 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als unwahrscheinlich bewertet. Gründe dafür waren (Doppelnennungen möglich):

- Eine alternative Erkrankung beziehungsweise ein anderes Arzneimittel haben wahrscheinlich die unerwünschten Reaktionen ausgelöst (n=13).
- Der wissenschaftliche Kenntnisstand spricht gegen einen ursächlichen Zusammenhang (n=9).
- Das Intervall zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome war nicht plausibel (n=6).
- Die Fälle waren unzureichend beschrieben (n=4).
- Die Diagnose war nicht plausibel beziehungsweise es wurde ein unklares Krankheitsbild beschrieben (n=4).

Anzahl der gemeldeten Reaktionen	(%)*	berichtete Reaktion**
303	4,2	Fieber
188	2,6	lokale Reaktion
133	1,8	Kopfschmerz
115	1,6	Synkope/Kreislaufkollaps
107	1,5	Schmerz in einer Extremität
96	1,3	Erythem
95	1,3	Ermüdung
88	1,2	Parästhesie
86	1,2	Erbrechen
78	1,1	Übelkeit
77	1,1	Schwindelgefühl
75	1,0	Arthralgie
75	1,0	Fieberkrampf
71	1,0	Myalgie
68	0,9	Konvulsion
67	0,9	Schüttelfrost
66	0,9	Diarrhoe
65	0,9	Asthenie
62	0,9	Ausschlag
61	0,8	Schwellung an der Injektionsstelle
57	0,8	peripheres Ödem
54	0,7	Urtikaria
53	0,7	Dyspnoe
52	0,7	Pruritus
50	0,7	Schmerz
49	0,7	Hypästhesie
48	0,7	Überempfindlichkeit
44	0,6	Gangstörung
43	0,6	Unwohlsein
42	0,6	Muskelschwäche

*Prozent der Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen (n = 7.307)

** Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) auf der „Preferred Term“-Ebene

Tabelle 2:
Auflistung der häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen aus dem Jahr 2010

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Insgesamt sind dem PEI im Jahr 2010 7.307 unerwünschte Reaktionen gemeldet worden. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die häufigsten berichteten Reaktionen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Insgesamt handelt es sich um bekannte unerwünschte Reaktionen nach Impfungen. Bei 143 Patienten wurde über einen Krampfanfall berichtet. 75 dieser Patienten erlitten einen Fieberkrampf, davon 73 Kinder bis zum Alter von sechs Jahren und zwei Jugendliche. Fieberkrämpfe sind bekannte Reaktionen nach Impfungen von Kindern und haben insgesamt eine gute Prognose. Bei 68 Patienten wurde ein Krampfanfall ohne Fieber berichtet. Bei neun der 68 Impfungen wurden die Konvulsionen im Zusammenhang mit Synkopen beziehungsweise Kreislaufkollaps berichtet (vier Erwachsene und fünf Kinder). In lediglich vier von neun Fällen konnte die Synkope als primäres Ereignis bestätigt werden. Bei zwei Kindern wurde eine Konvulsion im Rahmen einer hypotonen hyporesponsiven Episode (HHE) beschrieben.

NEBENWIRKUNGSPROFIL DER SAISONALEN GRIPPEIMPfung

In der Grippezeit 2010/2011 wurden trivalente, inaktivierte Impfstoffe eingesetzt, die neben der pandemischen Influenza-A/H1N1-Komponente auch eine -A/H3N2- und eine Influenza-B-Komponente enthielten. Das PEI hat daher die Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach trivalenten inaktivierten Impfstoffen der Saison im Vergleich zu den Vorjahren zusammengestellt.

Die gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfungen in der jeweiligen Grippezeit von September bis März wurden entsprechend der zugehörigen Systemorganklassen ausgewertet und in Prozent der Gesamtzahl unerwünschter Reaktionen dargestellt (Abbildung 2). Das Profil der gemeldeten unerwünschten Reaktionen der trivalenten Grippeimpfstoffe der Saison 2010/2011 zeigt im Vergleich zu den saisonalen Grippeimpfstoffen 2008/2009 beziehungsweise 2009/2010 keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich in der Organklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden prozentual etwas mehr Verdachtsmeldungen mit den 2010/2011-Impfstoffen berichtet als 2008/2009. Dies war vor allem auf Fälle mit Kopfschmerzen (31 Meldungen nach Impfungen in der Saison 2010/2011 versus acht Meldungen nach Impfungen in der Saison 2008/2009) und Guillain-Barré-Syndrom (GBS, 17 Meldungen nach Impfungen in der Saison 2010/2011 versus acht Meldungen nach Impfungen in der Saison 2008/2009) zurückzuführen (Abbildung 3, Seite 28). Bei 15 von 17 Meldungen eines GBS nach Grippeimpfstoffen der Saison 2010/2011 traten erste Symptome innerhalb eines Monats nach Impfung auf. Unter Berücksichtigung der 24,4 Millionen vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfstoffdosen und der für Deutschland bekannten GBS-Hintergrundinzidenz von 1,75 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, müssten rein zufällig innerhalb eines Monats mehr als doppelt so viele Fälle eines GBS (ohne Impfung) auftreten. Die Zahl der GBS-Meldungen im zeitlichen Zusammenhang mit Grippeimpfungen der Saison 2010/2011 stellt somit kein Risikosignal dar.

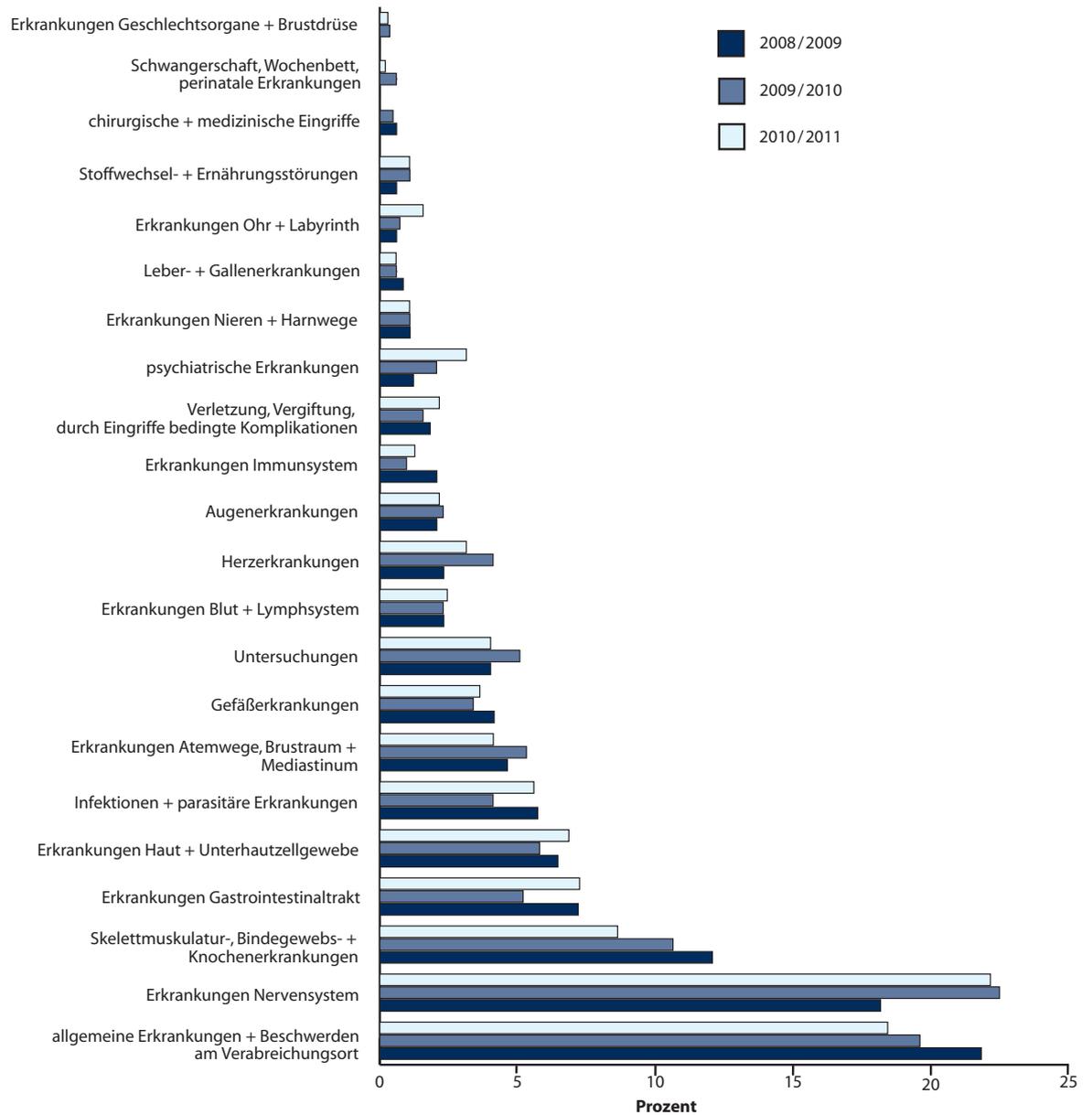


Abbildung 2:
Vergleich der prozentualen Verteilung der unerwünschten Reaktionen nach Organklassen (SOC) aus Meldungen nach Impfung mit trivalenten, inaktivierten Grippeimpfstoffen in der Impfsaison 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011 (berücksichtigt wurden alle Meldungen mit Impfdatum im Zeitraum von September bis März der jeweiligen Saison)

SIGNALE

Am 22.09.2010 hat das „Global Advisory Committee on Vaccine Safety“ (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Stellungnahme zu den Ergebnissen von Sicherheitsstudien (nach der Zulassung) zur zeitlichen Assoziation zwischen Invagination und Rotavirusimpfstoffen sowie zu Daten aus der Spontanerfassung veröffentlicht. Das PEI hat zeitnah die jeweils aktuellen Erkenntnisse im Bulletin

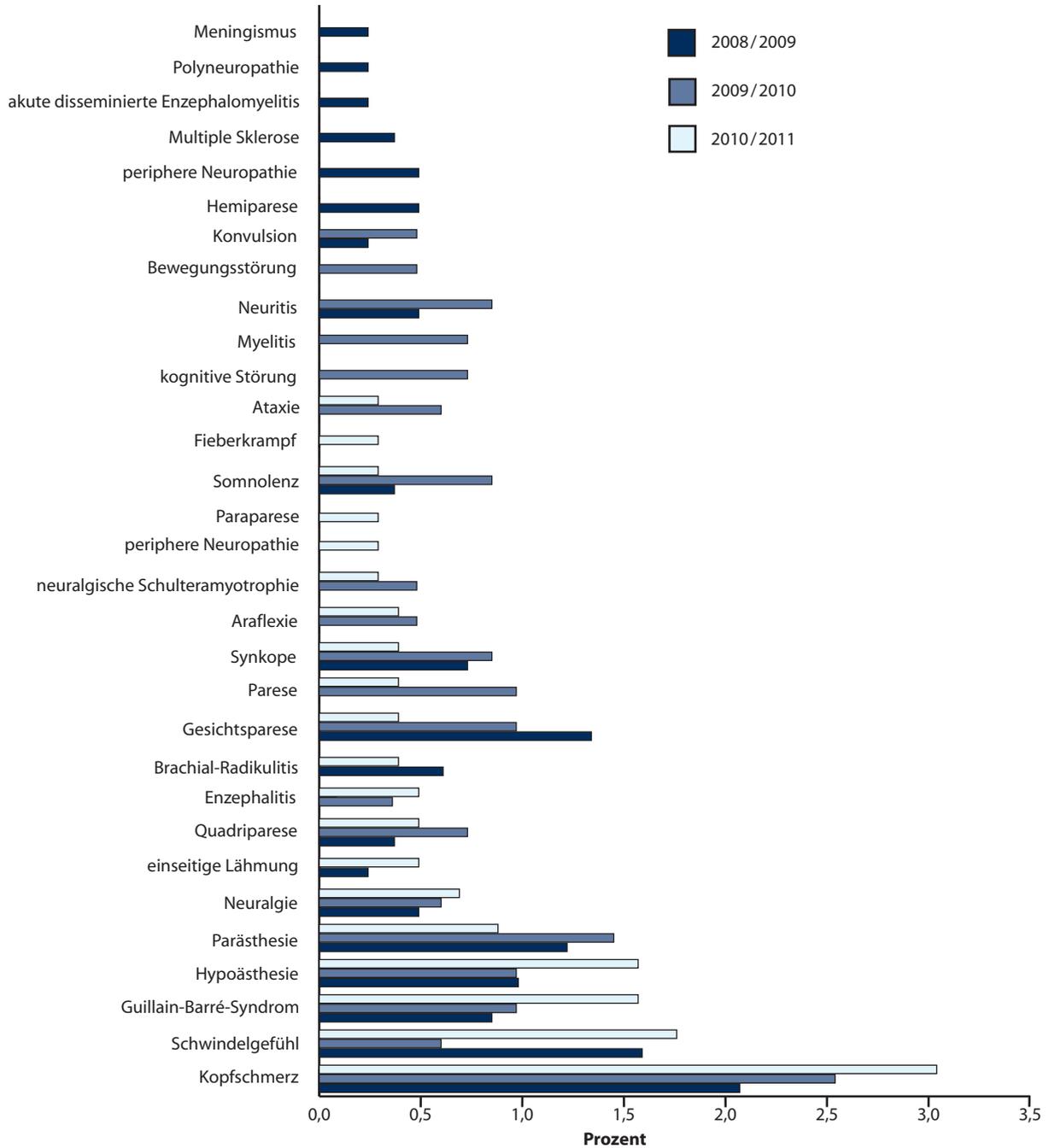


Abbildung 3:
 Prozentualer Anteil gemeldeter neurologischer Reaktionen im Verhältnis zur Gesamtzahl gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit trivalenten, inaktivierten Grippeimpfstoffen der Impfsaisons 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011

REFERENZEN

1. Prestel et al.: Auswertung der UAW-Meldungen nach Impfung mit pandemischen Influenzaimpfstoffen; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3/2010: 3-8; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 3/2010
2. Keller-Stanislawski B et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. BGBl. 2004;47(12):1151-1164
3. Evans SJ et al.: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug safety.* 2001;10:483-486
4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2012: 17-24; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 1/2012
5. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen, die dem PEI im Zeitraum 1.1.2010–31.12.2010 gemeldet wurden; www.pei.de/bulletin-anhang-einzelfallmeldungen-2010
6. Robert Koch-Institut: Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat (TOKEN-Studie), Studienbericht (www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Weitere_Studien/TOKEN_Studie/Studyreport.pdf?__blob=publicationFile)

zur Arzneimittelsicherheit veröffentlicht.⁶ Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass eine orale Rotavirusimpfung mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten einer Invagination, insbesondere innerhalb der ersten sieben Tage nach der ersten Impfung, verbunden ist (geschätzt ein bis zwei zusätzliche Fälle auf 100.000 Geimpfte). Im Jahr 2010 hat das PEI fünf Meldungen einer Invagination zu Rotarix® und vier Meldungen zu RotaTeq® erhalten.

Im August 2010 wurden aus Schweden und Finnland Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung bekannt. In der Folge wurden auch dem PEI aus Deutschland Fälle einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung berichtet. Im Meldejahr 2010 waren dies insgesamt acht Fälle. Ausführliche Informationen zum Thema finden sich auf der Homepage des PEI.

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Im Jahr 2010 sind weniger Verdachtsfallmeldungen zu Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im PEI eingegangen als im Jahr 2009 (1.551 versus 1.804). Die Ursachen sind dem PEI nicht bekannt. Der Trend wird weiter beobachtet.

Es sind keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen, der Altersverteilung sowie des Ausgangs der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im Vergleich zur Auswertung 2009 erkennbar. Eine Ausnahme ist der geringfügige Anstieg der Meldungen mit bleibendem Schaden, was auf eine geänderte Kodierung des PEI zurückzuführen ist.

29,3 Prozent der Meldungen erhielt das PEI über Gesundheitsämter. Im Jahre 2009 waren es noch 41,6 Prozent der Meldungen. Insgesamt ist die bevölkerungsbezogene Melderate zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

Die Stammzusammensetzung der saisonalen Grippeimpfstoffe 2010/2011 beinhaltet neben einer Influenza-A/H3N2- und -B-Komponente auch den pandemischen Influenza-A/H1N1-Stamm, der 2009/2010 zirkulierte. Ein Vergleich der saisonalen Grippeimpfstoffe der Jahre 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011 zeigt in Bezug auf das Profil der gemeldeten unerwünschten Reaktionen keine wesentlichen Unterschiede.

Insgesamt wurden im Jahr 2010 Narkolepsie nach pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung und Invagination nach oraler Rotavirusimpfung als neue Risikosignale identifiziert. Zu beiden Signalen hat das PEI jeweils zeitnah gesondert Stellung bezogen.

FAZIT

Im Jahr 2010 wurden dem PEI insgesamt 1.551 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen gemeldet. Aufgrund der Spontanberichte aus dem Jahr 2010 ergab sich keine Änderung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe.

Das PEI wird zukünftig jeweils in der ersten Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit des Jahres einen Bericht zu den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen aus dem vorletzten Jahr und eine Liste der Kausalitätsbewertungen des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlichen.