

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011 //

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 2011 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen sowie ihre Bewertung vorgestellt.

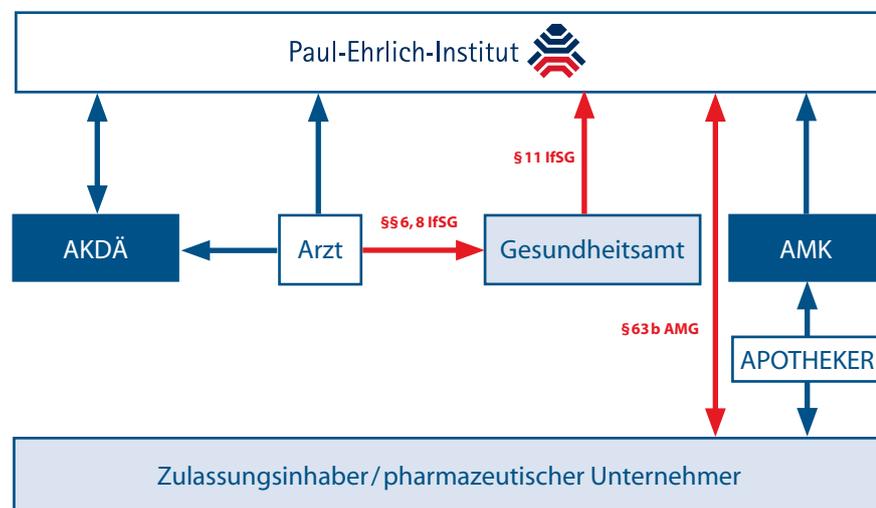
MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63 b Arzneimittelgesetz (AMG) eine Meldeverpflichtung 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 Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt, wenn ein Verdacht vorliegt, 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:
Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen; rot: gesetzliche Meldeverpflichtungen

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



METHODIK DER BEWERTUNG

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2011 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2011 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. 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).

Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2011
erfolgten Meldungen von
Impfkomplikationen durch
die Gesundheitsämter
(n=360)



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 in dieser Auswertung genannte 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.¹ Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien der WHO wenig spezifisch sind. Daher ist die Bewertung eines ursächlichen Zusammenhanges immer auch mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass die Bewertung des ursächlichen Zusammenhanges durch das PEI immer nur auf der Information gemäß der Aktenlage beruht, die zum Zeitpunkt der Analyse vorliegt.

Da auch Ereignisse gemeldet wurden, die weit vor dem Beobachtungszeitraum 2011 lagen, wurde auf eine Kalkulation einer Melderate verzichtet.

Die Berechnung der prozentualen Anteile einzelner Reaktionen an der Gesamtzahl gemeldeter Reaktionen kann genutzt werden, um Änderungen des Nebenwirkungsprofils eines Impfstoffs zu erkennen. Diese wurden für die im Jahr 2011 gemeldeten Fälle ermittelt und mit dem Profil aus dem Zeitraum von 2000 bis einschließlich 2010 verglichen.

	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)**	1.778	484	124	112	126	629	248
schwerwiegende Fälle	1.217 (68,3%)	371 (76,7%)	84 (67,7%)	74 (66,1%)	95 (75,4%)	382 (60,7%)	156 (62,9%)
Alter (Median)	19 Jahre	0,6 Jahre	3 Jahre	9 Jahre	14 Jahre	40 Jahre	70 Jahre
weiblich	55,4%	46,3%	39,5%	42,9%	81%	64,1%	54,8%
männlich	42,2%	50,2%	58,9%	54,5%	19%	34,5%	45,2%
Geschlecht unbekannt	2,4%	3,5%	1,6%	2,6%	0	1,4%	0
Todesfälle	7 (0,4%)	4 (0,8%)	0	0	0	1 (0,2%)	2 (0,8%)
bleibender Schaden	44 (2,5%)	2 (0,4%)	4 (3,2%)	5 (4,5%)	8 (2,5%)	23 (3,7%)	0
Allgemeinzustand verbessert*	97 (5,5%)	21 (4,3%)	3 (2,4%)	1 (2,4%)	4 (3,2%)	46 (7,3%)	20 (8,1%)
wiederhergestellt	864 (48,6%)	307 (63,4%)	68 (54,8%)	65 (58%)	69 (54,8%)	254 (40,4%)	88 (35,5%)
nicht wiederhergestellt*	378 (21,3%)	73 (15,1%)	20 (16,1%)	21 (18,8%)	12 (9,5%)	171 (27,2%)	72 (29%)
unbekannt	387 (21,8%)	77 (15,9%)	29 (23,4%)	20 (17,9%)	33 (26,2%)	134 (21,3%)	66 (26,6%)

Tabelle 1:
Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen an das PEI im Jahr 2011 nach Altersgruppen

* Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt, ** 55 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2011 erhielt das PEI insgesamt 1.778 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 443 Meldungen das Impfdatum vor dem 1.1.2011 lag. Bei 364 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 1.1.2011 und bei 135 Meldungen waren das Impfdatum und/oder das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation unbekannt. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

58 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix®, zwei Meldungen auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1-Impfstoff von CSL Behring und bei einer Meldung wurde der Handelsname des pandemischen Impfstoffes nicht genannt.

62 Meldungen betrafen den in Deutschland erstmals zugelassenen, saisonalen, auf Zellkultur und nicht in Hühnereiern gezüchteten Grippeimpfstoff Preflucel®. Die Mehrzahl der Meldungen beschrieben Überempfindlichkeitsreaktionen. Preflucel® wurde daraufhin im Oktober 2011 vom Zulassungsinhaber

eigenverantwortlich vom Markt genommen und kann nach verbesserter Herstellung und eingehender Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zukünftig wieder in Verkehr gebracht werden.²

MELDUNGEN DER GESUNDHEITSÄMTER NACH DEM INFZEKTIONSSCHUTZGESETZ

360 der 1.778 Meldungen (20,4 %) wurden über die Gesundheitsämter mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 2 (Seite 19) dargestellt. Es zeigen sich bundesweit deutliche Unterschiede in der relativen Melderate bezogen auf die Einwohnerzahl je Bundesland (z. B. Berlin mit ca. einer Meldung auf 3,4 Millionen Einwohner und Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen mit jeweils ca. einer Meldung auf 70.000 Einwohner). Insgesamt ist die Rate von Meldungen nach dem IfSG in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

BEWERTUNG DES MÖGLICHEN URSÄCHLICHEN ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN UNERWÜNSCHTER REAKTION UND IMPFUNG

In keinem der 1.778 Verdachtsfälle wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der unerwünschten Reaktion und dem Impfstoff vom PEI nach den Kriterien der WHO als „gesichert“ beurteilt. Bei 4,4 Prozent der Fälle wurde der Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“, bei 46,3 Prozent als „möglich“ und bei 20,1 Prozent als „unwahrscheinlich“ bewertet. In 29,2 Prozent der Fälle war keine abschließende Beurteilung möglich, da die Informationen unvollständig waren.

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG/IMPFKOMPLIKATION

Das PEI erhielt sechs Meldungen, bei denen über einen tödlichen Ausgang berichtet wurde. Drei Berichte bezogen sich auf Säuglinge, die mit Sechsfachimpfstoff und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpft worden waren, und drei Berichte auf Erwachsene im Alter von 21, 63 und 90 Jahren, die FSME- und Tetanusimpfung, pandemische H1N1- oder saisonale Grippeimpfung erhalten hatten. Das PEI hat den ursächlichen Zusammenhang zwischen der jeweiligen Impfung und dem tödlichen Ereignis in allen Fällen als „unwahrscheinlich“ bewertet, da andere Ursachen beziehungsweise koinzidente Erkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit den Tod verursacht hatten. Dies waren Pneumokokkenmeningitis durch Serotyp 8, SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) bei bestehenden Risikofaktoren, interstitielle Pneumonie, akute Myokarditis bei Anorexia nervosa, Myokardinfarkt bei chronischer Niereninsuffizienz sowie dekompensierte Herzinsuffizienz und Pneumonie.

Eine Frau wurde ca. eine Woche vor dem Beginn der Schwangerschaft mit pandemischem H1N1-Impfstoff (Pandemrix®) geimpft. In der 13. Schwangerschaftswoche wurde ein Anenzephalus festgestellt und ein Abort eingeleitet.

MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

In 44 Fällen (19 Kinder und Jugendliche, 24 Erwachsene und eine Meldung ohne Altersangabe) wurde über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. In 13 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und den unerwünschten Ereignissen vom PEI als möglich bewertet. Ein Patient entwickelte eine Hautnekrose mit Muskelatrophie am Oberarm nach Impfung mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix®. In einem Fall wurde über einen Abszess mit Narbenbildung berichtet. Bei elf Kindern und Jugendlichen wurde über eine Narkolepsie nach pandemischer H1N1-Impfung

Tabelle 2:
Auflistung der am häufigsten
gemeldeten unerwünschten
Reaktionen aus dem Jahr
2011

* Anteil (in Prozent) an der Gesamtzahl der im Jahr 2011 gemeldeten Reaktionen (n=8.626)

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

Anzahl der gemeldeten Reaktionen	Prozent aller Reaktionen*	gemeldete Reaktion**
374	4,0	Fieber
169	2,0	Kopfschmerz
166	1,9	lokale Reaktion
132	1,5	Ermüdung
125	1,4	Schmerz in einer Extremität
117	1,4	Erbrechen
114	1,3	Übelkeit
104	1,2	Schwindelgefühl
95	1,1	Fieberkrampf
89	1,0	Asthenie
88	1,0	Ausschlag
86	1,0	Konvulsion
85	1,0	Parästhesie
81	0,9	Schüttelfrost
79	0,9	Diarrhö
75	0,9	Überempfindlichkeit
74	0,9	Dyspnoe
73	0,8	Arthralgie
65	0,8	Schmerz
60	0,7	Pruritus
59	0,7	Myalgie
59	0,7	Blässe
58	0,7	peripheres Ödem
56	0,6	Hypoästhesie
55	0,6	Urtikaria
53	0,6	Unwohlsein
48	0,6	Husten
46	0,5	Schwellung
42	0,5	Synkope
41	0,5	Kreislaufkollaps

In sechs Fällen wurde der Zusammenhang mit „unwahrscheinlich“ bewertet, da eine andere Grunderkrankung wahrscheinlicher war, ein Kausalzusammenhang mit der Impfung in epidemiologischen Studien nicht gezeigt werden konnte oder der zeitliche Verlauf der unerwünschten Ereignisse nach der Impfung biologisch nicht plausibel war.

(Pandemrix®) berichtet. Eine Assoziation zwischen Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen und der Impfung mit Pandemrix® ist inzwischen in mehreren Studien gezeigt worden (siehe Kapitel „Zusammenfassende Bewertung“).

Dem PEI wurden außerdem sechs Fälle einer Narkolepsie nach Pandemrix® bei Personen mitgeteilt, die älter als 19 Jahre waren. Ob auch bei Erwachsenen eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer Narkolepsie und H1N1-Impfung (Pandemrix®) besteht, ist derzeit unklar und Gegenstand weiterer Untersuchungen. Daher hat das PEI den ursächlichen Zusammenhang zunächst als „nicht beurteilbar“ klassifiziert.

In 19 Fällen konnte wegen lückenhafter Information der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht ausreichend beurteilt werden.

Ein bestimmtes Muster der unerwünschten Reaktionen oder Häufungen zu einem bestimmten Impfstoff konnten nicht identifiziert werden.

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2011 wurden dem PEI insgesamt 8.626 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt wurden 1.415 verschiedene Reaktionen (Klassifizierung entsprechend der „Preferred Terms“ des Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) gemeldet.

Beim Vergleich der Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen, die dem PEI im Jahr 2011 gemeldet wurden, mit denen, die von 2000 bis 2010 an das PEI gemeldet worden waren, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Profil der Impfreaktionen (Abbildung 3).

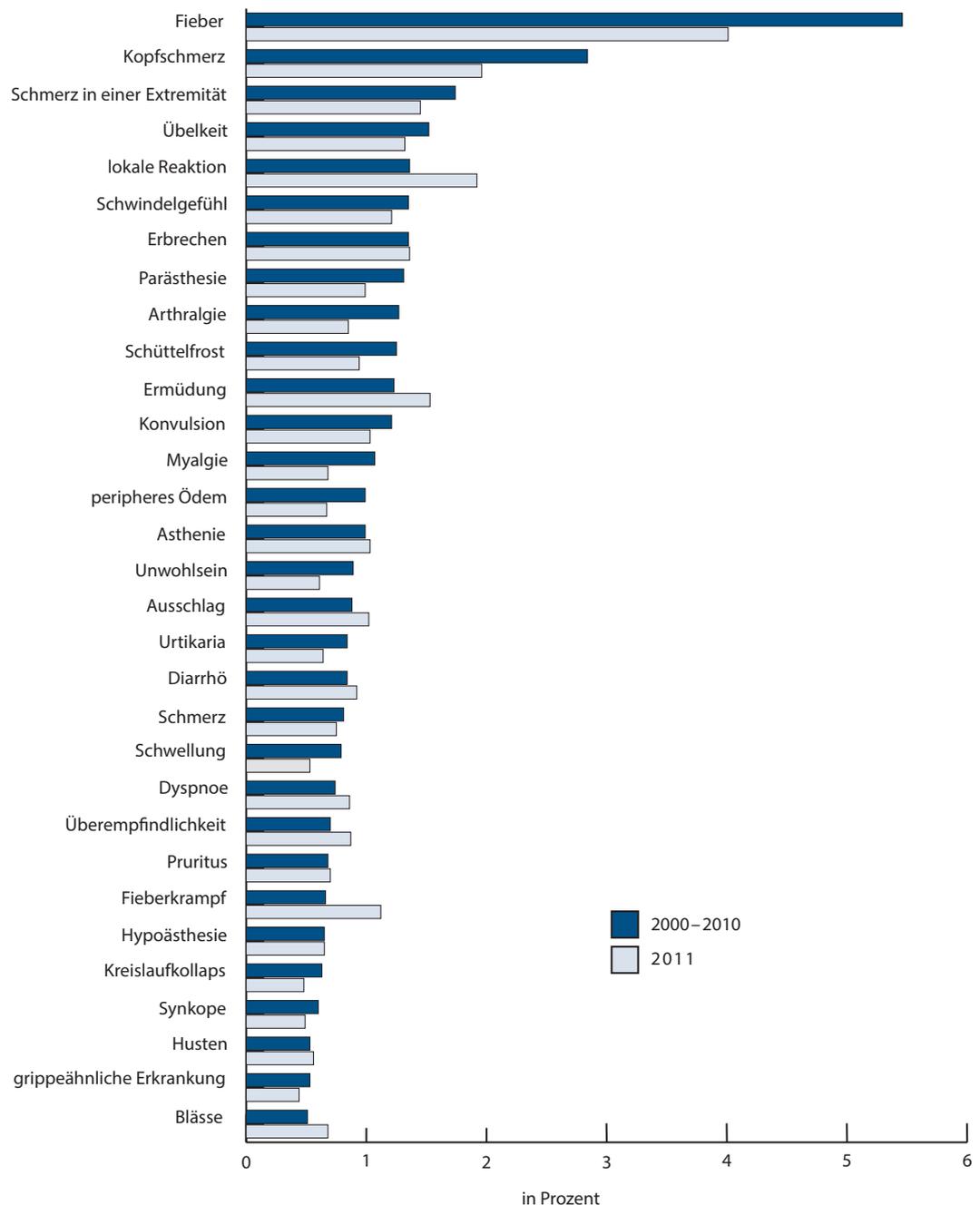


Abbildung 3:
 Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aus dem Jahr 2011 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent). Die Daten von 2011 sind der Auswertung der Meldungen aus den Jahren 2000 bis 2010 gegenübergestellt.

REFERENZEN

1. 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
2. EMA/CHMP/475586/2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Preflucel/WC500130157.pdf
3. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3 / 2012: 17-24; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 3/2012
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. Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit A/H1N1 Impfung: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2012/ablage2012/2012-09-27-narkolepsie-studien-europa.html>
6. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2011/ablage2011/2011-10-26-preflucel.html>

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Im Jahr 2011 wurden im Vergleich zum Vorjahr ($n = 1.551$)³ mehr Verdachtsfälle einer Impfkomplication (1.778) gemeldet. Die Zahl der Verdachtsfälle ist etwa mit der aus dem Jahr 2009 vergleichbar ($n = 1.804$, ohne Meldungen zu pandemischen H1N1-Impfstoffen).⁴ Dabei nahm die Zahl der Meldungen von Gesundheitsämtern im Jahr 2011 gegenüber dem Vorjahr erneut ab und lag bei ca. 20 Prozent aller Meldungen. Die bevölkerungsbezogene Melderate von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen von Seiten der Gesundheitsämter ist hierbei in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

Es sind keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen, der Altersverteilung sowie des Ausgangs der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im Vergleich zu den Auswertungen für 2010 und 2009 erkennbar.

Eine Ausnahme ist der leichte Anstieg der Meldungen mit bleibendem Schaden, was auf Meldungen einer Narkolepsie nach H1N1-Impfung (Pandemrix®) zurückzuführen ist. Die aktuelle Zahl und eine kurze Beschreibung der dem PEI gemeldeten Fälle einer Narkolepsie nach H1N1-Impfung (Pandemrix®) finden sich auf den Internetseiten des PEI.⁵ Der Humanimpfstoff Pandemrix® wurde im September 2009 in der EU zum Schutz gegen die durch den Influenzavirusstamm H1N1A/v verursachte Virusgrippe zugelassen. Während der Influenza-Pandemie in der Saison 2009/2010 wurden etwa 30,8 Millionen Menschen in der EU mit Pandemrix® geimpft. Erstmals wurde die Aufmerksamkeit im August 2010 auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Pandemrix®-Impfung und der Entwicklung einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen gelenkt, als die schwedische Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket über erste Fälle einer Narkolepsie berichtete. Epidemiologische Studien aus Schweden, Finnland, Irland, England und Frankreich haben inzwischen ein deutlich erhöhtes Risiko für Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen nach Impfung mit Pandemrix® gezeigt. In Frankreich wurde auch ein Signal bei Erwachsenen detektiert, das durch weitere Untersuchungen bestätigt werden muss.⁵

Im Juli 2011 empfahl die EMA, die Anwendung bei Personen unter 20 Jahren einzuschränken. In Deutschland hatte der Impfstoff nach der Pandemie ohnehin keine Bedeutung mehr, da die Ständige Impfkommision (STIKO) seitdem zum Schutz vor der (saisonalen) Virusgrippe nicht monovalente H1N1-Impfstoffe, sondern trivalente Grippeimpfstoffe empfiehlt.

Meldungen zu Überempfindlichkeitsreaktionen nach dem im Jahr 2011 neu eingeführten Grippeimpfstoff Preflucel®, die zum Rückruf des Impfstoffes durch den Zulassungsinhaber führten,⁶ verdeutlichen einmal mehr die Bedeutung der Spontanberichterfassung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit ist es dabei wichtig, den Schwellenwert zur Meldung niedrig anzusetzen, damit neue Risikosignale erkannt und risikomindernde Maßnahmen frühzeitig ergriffen werden können. Nach dem Infektionsschutzgesetz sind daher nur kurzzeitig vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen, die als Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff anzusehen sind, sowie Krankheitserscheinungen, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt, nicht meldepflichtig. Alle anderen Reaktionen nach Impfungen sind meldepflichtig, also auch solche Reaktionen, bei denen nur wenige Anhaltspunkte für den Verdacht einer Impfkomplication vorliegen.