

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2014 //

D. MENTZER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

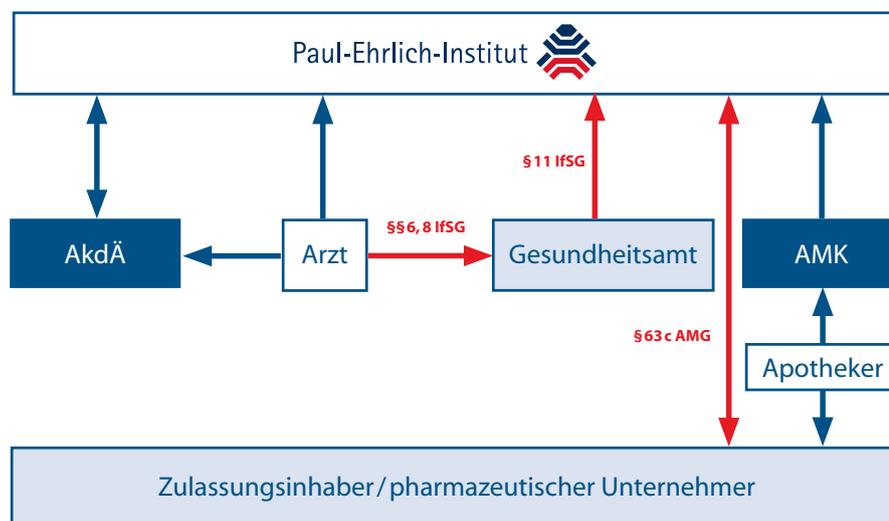
**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2014 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen vorgestellt.**

### MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldeverpflichtung bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldeverpflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, 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. 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  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ  
Arzneimittelkommission der Apotheker = AMK  
Arzneimittelgesetz = AMG  
Infektionsschutzgesetz = IfSG



**METHODIK**

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2014 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2014 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen ist ausführlich im Bulletin 1/2012 beschrieben worden.<sup>1</sup> Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert<sup>2</sup> (siehe dazu auch Bulletin 1/2014).<sup>3</sup> Die geänderten Kriterien wurden für alle Fälle berücksichtigt, die im Jahr 2014 gemeldet worden waren. 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 einer betroffenen Person) 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.

**Tabelle 1:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2014**

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

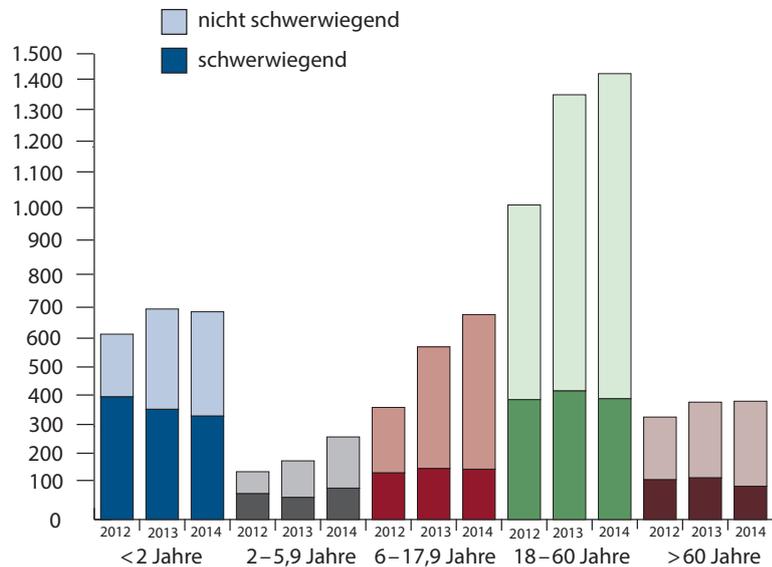
\*\* 308 Fälle ohne Angaben zum Alter

**AUSWERTUNG**

Im Jahr 2014 erhielt das PEI insgesamt 3.720 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 628 (16,9%) Meldungen das Impfdatum und bei 445 (12%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2014 lagen. Bei 551 (14,8%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 308 (8,3%) Verdachtsmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥ 2 < 6 Jahre	Kinder ≥ 6 < 18 Jahre
Fälle (gesamt)**	3.720	1.436	381	670	265	660
schwerwiegende Fälle	1.146 (30,8%)	389 (27,1%)	107 (28,1%)	334 (49,9%)	100 (37,6%)	162 (24,5%)
weiblich	57,8%	65,2%	64,8%	43,8%	46,4%	60,5%
männlich	36,7%	32,7%	33,9%	52,9%	50,6%	31,1%
Geschlecht unbekannt	5,4%	2,1%	1,3%	3,3%	3,0%	8,4%
Todesfälle	12 (0,3%)	1 (0,1%)	2 (0,5%)	8 (1,2%)	1 (0,4%)	0
bleibender Schaden	43 (1,2%)	19 (1,3%)	1 (0,3%)	14 (2,1%)	5 (1,9%)	4 (0,6%)
Allgemeinzustand verbessert*	200 (5,4%)	83 (5,8%)	38 (10,0%)	34 (5,1%)	13 (4,9%)	27 (4,1%)
wiederhergestellt	1.672 (43,7%)	500 (34,8%)	165 (43,3%)	365 (54,5%)	154 (58,1%)	360 (54,5%)
nicht wiederhergestellt*	684 (18,4%)	341 (23,7%)	87 (22,8%)	96 (14,3%)	39 (14,7%)	92 (14,0%)
unbekannt	1.154 (31,0%)	492 (34,3%)	88 (23,1%)	153 (22,8%)	53 (20,0%)	177 (26,8%)

**Abbildung 2:**  
Anzahl der gemeldeten  
schwerwiegenden und nicht  
schwerwiegenden  
Verdachtsfälle in den ver-  
schiedensten Altersgruppen aus  
den Jahren 2012 bis 2014



Zwölf Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betraf eine Meldung einen nicht schwerwiegenden, elf betrafen schwerwiegende Verdachtsfälle. Drei Meldungen zu schwerwiegenden Verdachtsfällen bezogen sich auf das Auftreten einer Narkolepsie, die mit dem pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff in Zusammenhang gebracht wird.<sup>4</sup> Der Anteil der Meldungen von nicht schwerwiegenden Verdachtsfällen ist 2014 gegenüber den Jahren 2012 und 2013 in allen Altersgruppen im Vergleich weiter angestiegen, während die Zahl der Meldungen zu schwerwiegenden Verdachtsfällen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrucklichsten zeigt sich dieser Anstieg in den Altersgruppen der Jugendlichen und Erwachsenen (bis 60 Jahre) (Abbildung 2).



### MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

328 der 3.720 Meldungen (8,8%) wurden über die Gesundheitsämter entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 1.001 Meldungen (26,9%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 413 (11,1%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 106 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (2,8%). Die Mehrzahl der Meldungen erhielt das PEI wie auch in den Jahren zuvor durch die Zulassungsinhaber.

**Abbildung 3:**  
Zahl der im Jahr 2014 erfolgten Verdachtsmeldungen von  
Impfkomplikationen durch Gesundheitsbehörden (n=328)

### **MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF**

Das PEI erhielt zwölf (0,3 %) Meldungen zu Verdachtsfällen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um neun Kinder im Alter von drei bis 25 Monaten und zwei Erwachsene im Alter von 71 und 77 Jahren. In einem Fall wurde das Alter der erwachsenen Person nicht mitgeteilt.

Zwei tragische Todesfälle betreffen zwei Jungen im Alter von 20 bzw. 25 Monaten mit einem Immundefekt, der zum Zeitpunkt der Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfung noch nicht bekannt war und erst in Folge der schwerwiegenden Impfkomplication diagnostiziert wurde.

Der 20 Monate alte Junge wurde im Alter von elf Monaten gegen MMR und Varizellen (MMR+V) geimpft. Etwa eineinhalb Monate nach der Impfung zeigte der Junge Symptome einer hämorrhagischen Varizelleninfektion durch das Impfvirus und eine Zerebellitis, die antiviral behandelt wurde. Zusätzlich wurden Immunglobulinpräparate verabreicht. Im weiteren Verlauf kam es zu bakteriellen Superinfektionen mit der Folge einer Sepsis. Im Rahmen der weiteren diagnostischen Abklärung erfolgte die Diagnose eines schweren angeborenen Immundefekts bedingt durch eine Störung im Purinstoffwechsel. Der Junge erhielt eine Stammzelltransplantation, was die einzige Möglichkeit darstellte, die schwere Grundkrankheit zu heilen. Nach Engraftment der Stammzellen und Abheilen der hämorrhagischen Varizellen konnte der Junge das Krankenhaus verlassen. Kurze Zeit später musste der Junge erneut im Krankenhaus wegen des Verdachts auf Lungenentzündung und Enzephalitis behandelt werden. Die bildgebende Untersuchung bestätigte die Enzephalitis und eine anschließende Hirnbiopsie erbrachte die Diagnose einer Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis. Es gab in der Hirngewebsbiopsie keinen Hinweis auf Varizella-Zoster-Viren. Die Genotypisierung des Masernvirus bestätigte den Verdacht, dass es sich um das Masernimpfvirus handelte. Bei schnell schlechter werdendem Allgemeinzustand verstarb der Junge im Alter von 20 Monaten an den Komplikationen der Masernenzephalitis.

Der zweite Fall betrifft einen Jungen, der im Alter von zwölf Monaten eine MMRV-Impfung erhalten hatte. Ein schwerer T- und B-Zellimmundefekt wurde nach der MMRV-Impfung im zweiten Lebensjahr diagnostiziert. Trotz regelmäßiger Immunglobulinprophylaxe entwickelte der Junge 14 Monate nach der Impfung eine Varizella-Zoster-Enzephalitis mit Nachweis von Impfvirus im Liquor. Unter Behandlung mit Aciclovir kam es zur raschen Besserung.

Wegen des schweren kombinierten Immundefekts wurde bei dem Jungen etwa drei Monate später eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt. Im weiteren Verlauf entwickelte er nach der Transplantation zunächst eine Pneumonie mit Nachweis von Masernviren im Bronchialsekret, gefolgt von einer Enzephalitis mit Nachweis von Masern- und Rubellaviren im Liquor. Genotypische Angaben zu den Viren liegen dem PEI nicht vor. Nach Angaben der Ärzte handelte es sich um das Masernimpfvirus. Daher ist anzunehmen, dass die Enzephalitis als Folge der Impfung bei bestehendem schwerem Immundefekt aufgetreten ist. Der Junge verstarb kurze Zeit später an den Komplikationen der Masernenzephalitis.

Bei Personen mit zellulären Immundefekten wurden Fälle einer Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen mit Nachweis des Masernimpfvirus berichtet.<sup>5,6</sup> Livano et al. haben kürzlich dazu eine umfassende Arbeit veröffentlicht.<sup>6</sup> Über einen Zeitraum von 32 Jahren wurden darin Erfahrungen aus der weltweiten Anwendung von Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen zusammengefasst. In dieser Zeit wurden 14 immunsupprimierte Patienten identifiziert, die in Folge der Komplikationen im Zusammenhang mit Masern-Mumps-Röteln-Impfung verstarben.<sup>7</sup>

Ein schwerer Immundefekt ist eine Kontraindikation für die Lebendimpfung mit MMR/MMRV. Allerdings gibt es seltene Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Impfung der Immundefekt noch nicht bekannt ist.

Bei acht Meldungen wurden andere Todesursachen als die Impfung festgestellt: drei Meldungen über einen plötzlichen Kindstod in unterschiedlichem Zeitabstand zu verschiedenen Kinderimpfungen, eine Meldung eines Herzversagens bei bekanntem komplexen kongenitalen Herzfehler mit Kardiomyopathie, zwei Fälle eines fulminanten Verlaufs einer Gastroenteritis, eine letal verlaufende Infektion bei bekanntem Diabetes Typ 2 und ein Fall einer Staphylokokkensepsis mit letalem Ausgang.

In zwei Fällen konnte wegen fehlender Informationen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden, darunter ein Fall eines plötzlichen Todes bei einem Kleinkind nach Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung. Trotz der Bemühungen des PEI, weitere Details zu dieser Meldung zu erhalten, wurden keine weiteren Informationen übermittelt. Eine abschließende Beurteilung ist nicht möglich, da dem PEI nur sehr rudimentäre Informationen vorliegen.

Weiterhin wurde ein Fall berichtet, in dem eine erwachsene Person (ohne nähere Angaben zum Alter) an den Folgen eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) verstarb. Das GBS wurde zu einem nicht näher bekannten Zeitpunkt nach einer FSME-Impfung festgestellt. Trotz wiederholter Nachfragen konnten keine weiteren Informationen zum Zeitpunkt der Impfung und zum Umfang der durchgeführten Diagnose bezüglich des GBS ermittelt werden.

#### **MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG**

Insgesamt wurden dem PEI 43 Fälle (23 Kinder und Jugendliche zwischen 3 Monaten und 17 Jahren und 20 Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren) eines bleibenden Schadens nach Impfung berichtet:

- Sechs Fälle eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang mit den Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib; n=6).
- In einem weiteren Fall wurde bei einem einjährigen männlichen Säugling eine wiederholte Granulombildung nach Impfungen berichtet. Bereits nach der dritten Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff entwickelte der Junge ein Granulom an der Impfstelle. Nach der vierten Impfung kam es erneut zu einem Granulom an der Injektionsstelle mit lokaler Entzündung, die unter Narbenbildung abheilte. Die Granulome sind bekannte Nebenwirkungen Aluminium-adjuvantierter Impfstoffe.<sup>8</sup>
- Im Berichtsjahr 2014 wurden dem PEI drei neue Fälle einer Narkolepsie bei Erwachsenen im Alter von 34 bis 56 Jahren im Zusammenhang mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix<sup>®</sup> gemeldet. Eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix<sup>®</sup> wurde in mehreren Studien beobachtet.<sup>4</sup>
- Bei einem elf Wochen alten männlichen Säugling wurde 15 Tage nach einer Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden konnte. Über den Zusammenhang zwischen Invagination und Rotavirusimpfung hat das PEI mehrfach berichtet. Zu diesem Thema führt das PEI außerdem eine Studie durch.<sup>9</sup>

Darüber hinaus hat das PEI in 28 Meldungen das berichtete unerwünschte Ereignis als ursächlich nicht vereinbar mit der jeweiligen Impfung bewertet, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten vorlagen, die das unerwünschte

Ereignis erklären, wie z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Erwähnenswerte unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung werden kurz dargestellt:

- Bei acht Patienten (ein 15-jähriges Mädchen und sieben Erwachsene) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. Dreimal wurde gegen HPV geimpft, je einmal handelte es sich um Grippe-, HAV/HBV-, HBV-, Diphtherie/Tetanus/inaktivierte-Polio- und Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfung. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Influenza-, Tetanus- sowie HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.<sup>10-12</sup> Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den o. g. Impfstoffen.
- Bei fünf Kindern im Alter von zwölf Monaten bis elf Jahren wurde über Entwicklungsstörungen berichtet, die zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten im Zusammenhang mit einer Sechsfachimpfung (n = 1), Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung (n = 3) bzw. Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung (n = 1) diagnostiziert wurden. In der Literatur werden Entwicklungsverzögerungen bei Kindern als koinzidentes Ereignis zu Impfungen gewertet.<sup>13, 14</sup> Im Fall eines elfjährigen Jungen wurde die Diagnose Entwicklungsstörung am Tag der Impfung gestellt, was ein sehr ungewöhnliches Alter für eine Erstdiagnose einer Entwicklungsverzögerung ist. Trotz wiederholter Nachfrage konnten keine weiteren Informationen zur Klärung der Diagnose ermittelt werden.
- Zusätzlich wurde der Fall eines Jungen berichtet, der eine Sechsfachimpfung erhalten hatte und bei dem im Alter von zwei Jahren Autismus diagnostiziert wurde. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Impfstoffe fälschlicherweise angeschuldigt, mit Autismus assoziiert zu sein. Die epidemiologische Evidenz spricht gegen einen Zusammenhang.<sup>15</sup>
- In einem weiteren Fall wurde bei einem zum Zeitpunkt der Meldung fünfjährigen Mädchen über das Vorliegen einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis berichtet. Das Mädchen war im Alter von sechs Monaten an einer Maserninfektion erkrankt, die klinisch diagnostiziert wurde. Im Alter von 14 bzw. 17 Monaten wurde das Mädchen mit einem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoff geimpft. Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine bekannte Spätkomplikation einer Masern-Wildvirus-Infektion. Es gibt Hinweise, dass eine frühe Infektion mit dem Masern-Wildvirus im Säuglingsalter eine kürzere Latenz bis zur Entwicklung einer SSPE haben kann.<sup>16</sup>

Bei vier Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Impfung als unbestimmt und somit nicht bewertbar beurteilt, weil es keine aussagekräftigen Studien zur möglichen Assoziation gibt, der Informationsgehalt der Meldung nicht für eine Bewertung ausreichte, keine abschließenden Diagnosen bzw. differenzialdiagnostischen Untersuchungen vorlagen oder die Verdachtsdiagnose nicht gesichert war.

Darüber hinaus wurde dem PEI je ein Fall einer Narkolepsie nach FSME-Impfung (39-jähriger Mann) und nach saisonaler Grippeimpfung (56-jährige Frau) gemeldet. Die Diagnose Narkolepsie stützt sich in beiden Fällen im Wesentlichen auf klinische Symptome. Eine Bestätigung der Diagnose durch laborchemische Untersuchungen liegt dem PEI nicht vor. Bisher gibt es keine Signale zur Entwicklung einer Narkolepsie nach saisonaler Grippe- oder FSME-Impfung.

### DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2014 wurden dem PEI insgesamt 11.092 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 Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.176 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei ein Drittel dieser Reaktionen nur ein einziges Mal in der Auswertung auftaucht. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene.

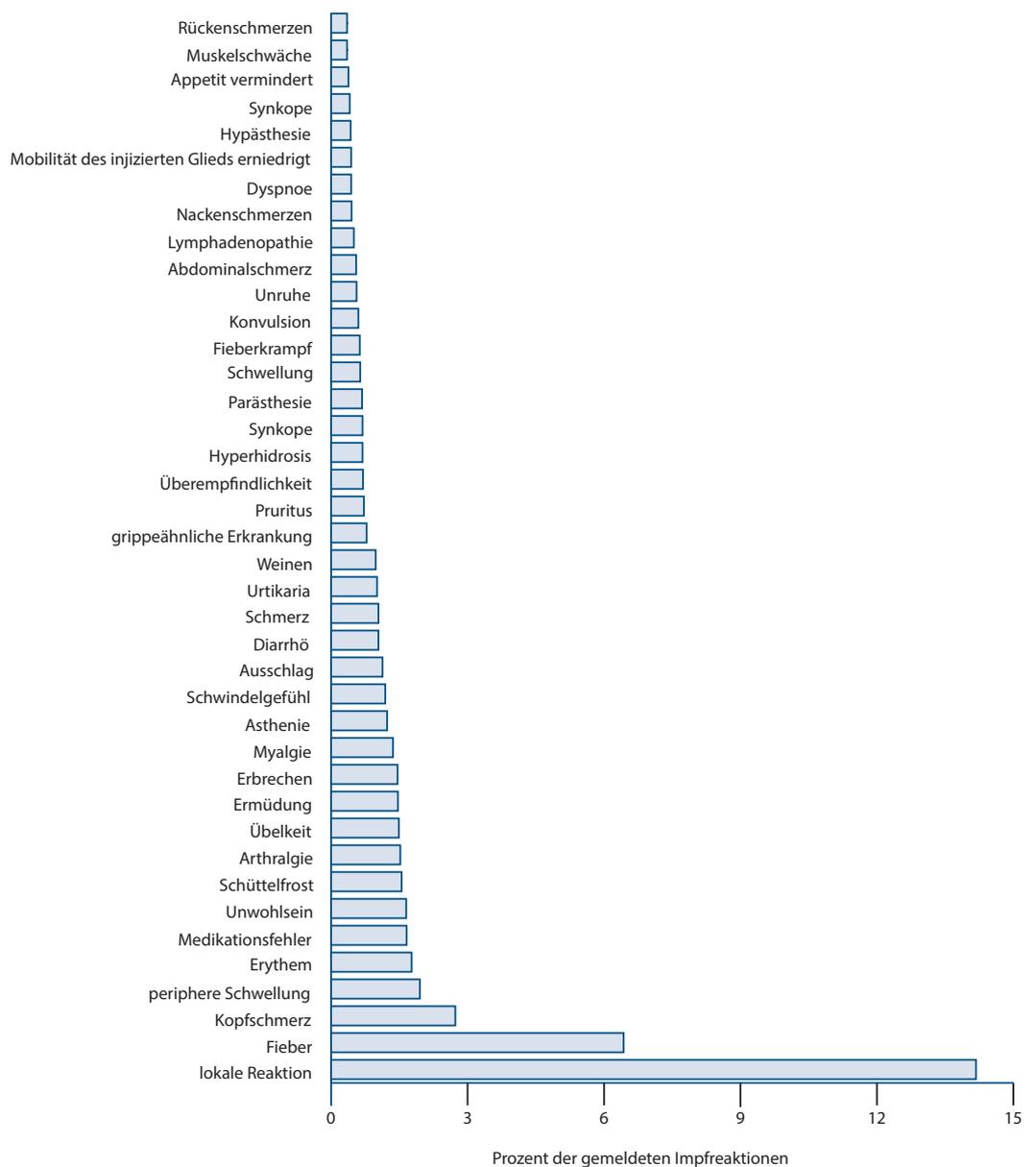


Abbildung 4:  
Die 40 am häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2014

## REFERENZEN

1. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2012;1:17-24

2. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/ EMP/QSS; online: [www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aeifi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeifi_manual.pdf)

3. B. Keller-Stanislawski: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;1:31-35

4. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html)

5. Bitnun et al.: Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. Clin Infect Dis. 1999;29(4):855-861

6. Lievano et al.: Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-R™II): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. Vaccine. 2012;30(48):6918-6926

7. Monafó et al.: Disseminated measles infection after vaccination in a child with a congenital immunodeficiency. J Pediatr. 1994;124(2):273-276

8. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapie-allergenen.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapie-allergenen.html)

9. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-05-11-sicherheitsinformation-rotavirus-darminvagination.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-05-11-sicherheitsinformation-rotavirus-darminvagination.html)

10. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206

11. Scheller NM et al.: Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015;313(1):54-61

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2014 wurden 3.720 Verdachtsfälle einer Impfkomplication und damit erneut mehr als im Vorjahr (n=3.299) gemeldet. Insbesondere bei Verdachtsfallmeldungen zu nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde ein Anstieg verzeichnet. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle die Zulassungsinhaber aufgefordert, zusätzlich zu schwerwiegenden Meldungen, die spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen, nun auch alle nicht schwerwiegenden Meldungen aus Deutschland als Einzelfallberichte innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen. Diese geänderte Meldepflichtung erklärt den Anstieg der Meldungen im Jahr 2014, da sich die absolute Anzahl der Meldungen schwerwiegender Verdachtsfälle 2014 im Vergleich zum Vorjahr nicht verändert hat (1.170 Einzelfälle im Jahr 2012, 1.160 im Jahr 2013 und 1.146 im Jahr 2014).

Lediglich 8,8 Prozent aller Meldungen erhielt das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl mit abnehmender Tendenz (10,5 % im Jahr 2013) der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

2014 wurden zwei Todesfälle nach MMRV- bzw. MMR+V-Impfung berichtet. In beiden Fällen kam es zu einem tödlichen Verlauf in Folge einer komplizierten Virusinfektion mit abgeschwächten Impfviren bei Kindern mit einem schweren Immundefekt, der zum Zeitpunkt der Impfung nicht bekannt war. Dies sind die einzigen Meldungen einer tödlich verlaufenden Infektion mit den abgeschwächten Impfviren der MMR- bzw. MMRV-Impfstoffe bei Patienten mit bestehendem Immundefekt, die dem PEI seit 1995 berichtet wurden. Vereinzelt wurden ähnliche Fälle in der Literatur beschrieben. Wie die PEI-Daten zeigen, sind sie eine absolute Rarität. Diese sehr seltenen tragischen Fälle ändern daher das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Impfung bei Kindern nicht.

Ein neues Signal für bisher unbekannt Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewendeten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2014 nicht.

12. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

13. Andrews N et al.: Thimerosal Exposure in Infants and Developmental Disorders: A Retrospective Cohort Study in the United Kingdom Does Not Support a Causal Association. Pediatrics. 2004;114(3): 584-591

14. Thompson WW et al.: Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. N Engl J Med. 2007;357:1281-1292

15. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Institute of medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004

16. Sawaishi Y et al.: SSPE following neonatal measles infection. Pediatr Neurol. 1999;20(1):63-65