

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2014

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Risiken der Chinintherapie bei nächtlichen Wadenkrämpfen	03
Strontiumranelat-haltige Arzneimittel: CHMP empfiehlt weitere Indikationseinschränkung	09
Cetuximab (Erbix <sup>®</sup> ) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE	18
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012	23

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO	31
--	----

## FORSCHUNG

Die Struktur der Abteilung Forschung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte	36
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	41
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	43
--	----

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

### ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) und [www.pei.de](http://www.pei.de).

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012 //

D. MENTZER  
 A. ILIEV  
 D. OBERLE  
 B. KELLER-  
 STANISLAWSKI  
 (PEI)

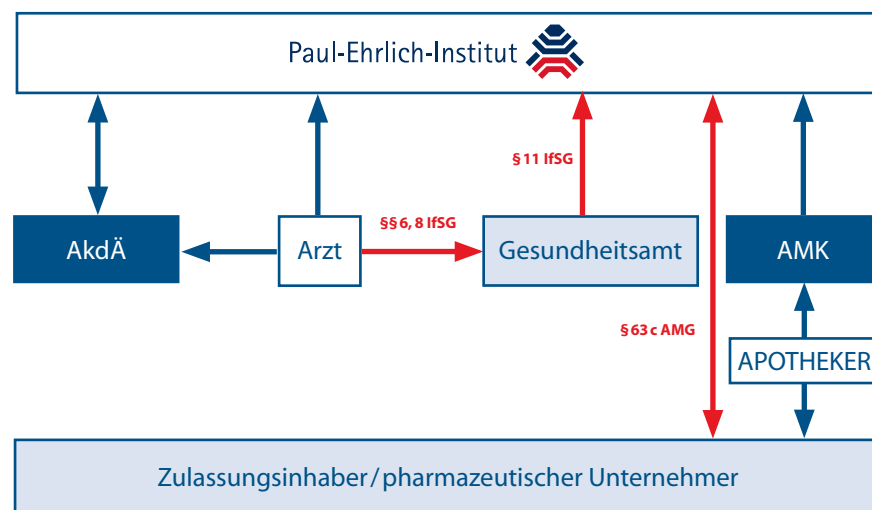
**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen, die jährlich bei Millionen von Menschen durchgeführt werden. In den letzten Jahren ist in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge hinsichtlich realer und vermeintlicher Risiken 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 2012 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.**

### MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflicht gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer unerwünschten Reaktion (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 dem nach § 6 Abs.1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflicht bei dem Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung. Eine namentliche Meldepflicht für Ärztinnen und Ärzte und Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, 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. 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



**Tabelle 1:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen beziehungsweise Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2012 in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse**

### METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplication, die dem PEI im Jahr 2012 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2012 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen.

Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen ist in vorhergehenden Berichten beschrieben worden. Hinweis: Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert (<sup>1</sup> und Beitrag in diesem Bulletin, Seiten 31–35). Die geänderten Kriterien wurden für das Jahr 2012 noch nicht berücksichtigt.

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.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	2.580	1.010	330	594	152	359
schwerwiegende Fälle	1.166 (45,2%)	384 (38,0%)	128 (38,8%)	391 (65,8%)	81 (53,3%)	147 (40,9%)
weiblich	57,9%	66,1%	58,2%	44,8%	45,4%	63,8%
männlich	39,2%	32,0%	40,9%	53,4%	53,3%	32,3%
Geschlecht unbekannt	2,9%	1,9%	0,9%	1,8%	1,3%	3,9%
Todesfälle	13 (0,5%)	3 (0,3%)	5 (1,5%)	4 (0,7%)	0	1 (0,3%)
bleibender Schaden	36 (1,4%)	10 (1,0%)	3 (0,9%)	9 (1,5%)	2 (1,3%)	10 (2,8%)
Allgemeinzustand verbessert*	117 (4,5%)	55 (5,4%)	26 (7,9%)	16 (2,7%)	4 (2,6%)	11 (3,1%)
wiederhergestellt	1.247 (48,3%)	439 (43,5%)	130 (39,4%)	378 (63,6%)	86 (56,6%)	183 (50,7%)
nicht wiederhergestellt*	532 (20,7%)	253 (25,0%)	98 (29,7%)	71 (12,0%)	26 (17,1%)	64 (17,8%)
unbekannt	635 (24,6%)	250 (24,8%)	68 (20,6%)	116 (19,5%)	34 (22,4%)	90 (25,1%)

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

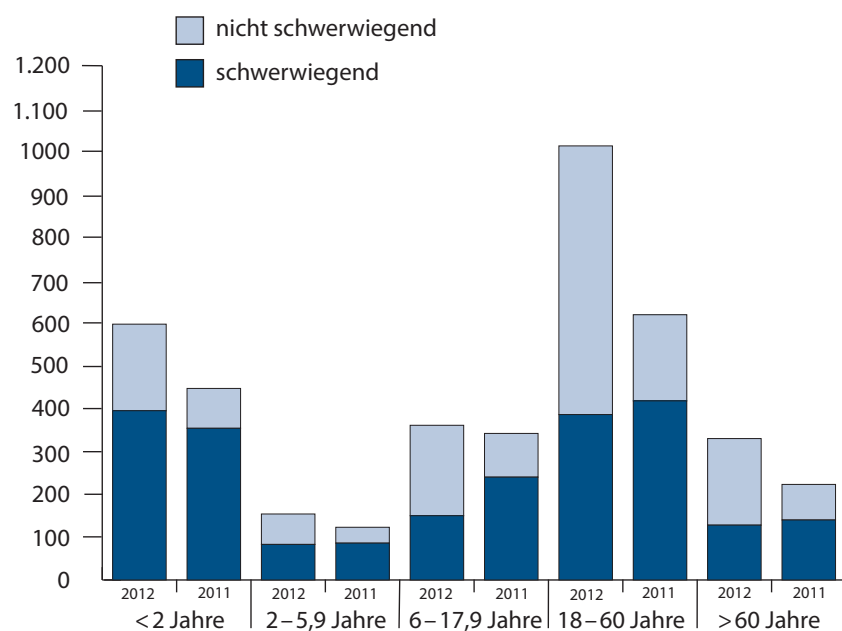
\*\* 135 Fälle ohne Angaben zum Alter

## AUSWERTUNG

Im Jahr 2012 erhielt das PEI insgesamt 2.580 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 543 Meldungen das Impfdatum vor dem 01.01.2012 lag. Bei 385 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2012 und bei 206 Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Siebzehn Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, eine Meldung auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1v-Impfstoff und bei einer Meldung wurde keine Bezeichnung angegeben.

Der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen ist im Jahr 2012 in allen Altersgruppen im Vergleich zum Vorjahr deutlich angestiegen, während die Zahl der schwerwiegenden Meldungen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrucklichsten zeigt sich dieser Unterschied für die Altersgruppe der Erwachsenen (18 bis 59 Jahre). In dieser Altersgruppe ist der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen von 32,4 Prozent auf 61,8 Prozent angestiegen (Abbildung 2).



**Abbildung 2:**  
Vergleich der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen in den Jahren 2011 und 2012

## MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

269 der 2.580 Meldungen (10,4%) wurden über die Gesundheitsämter nach IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. 247 der 2.580 Meldungen (9,6%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 487 (18,9%) Meldungen erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige haben dem PEI insgesamt 103 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung gemeldet (4%). 2.069 und damit die Mehrzahl der Meldungen (80,2%) erhielt das PEI durch den Zulassungsinhaber.



**Abbildung 3:**  
Zahl der im Jahr 2012 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n = 269)

### MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG/IMPFKOMPLIKATION

Das PEI erhielt 13 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um fünf Kinder (davon vier Säuglinge) und acht Erwachsene. Bei neun der 13 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen dem tödlichen Ereignis und der Impfung mit unwahrscheinlich bewertet:

- Bei fünf multimorbiden Patienten im Alter von 46 bis 80 Jahren wurde eine nicht mit der Impfung assoziierte Todesursache festgestellt (septischer Schock, Myokarditis, Peritonitis, Pankreatitis, akuter Myokardinfarkt).
- Bei einem Fall handelt es sich um Kindesmisshandlung mit Todesfolge.
- Eine 84-jährige, schwer herzkrankte Patientin verstarb plötzlich wenige Stunden nach einer Gripeschutzimpfung. Ein plötzlicher Herztod ist in Anbetracht der Vorerkrankungen und anhand des klinischen Verlaufs anzunehmen.
- Bei zwei Säuglingen wurde nach DTaP-IPV/Hib-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung beziehungsweise nach DTaP-IPV-HBV/Hib und Pneumokokkenkonjugatimpfung ein plötzlicher Kindstod (SIDS) weniger als 24 Stunden beziehungsweise 15 Tage post vaccinem festgestellt. Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Kinderimpfstoffen und SIDS.

In vier Fällen konnte das PEI wegen fehlender Informationen keine abschließende Beurteilung vornehmen. Es handelt sich um einen angeblichen Fall eines tödlichen Ereignisses nach MMRV-Impfung, den

der Melder lediglich vom Hörensagen erfahren hatte, ohne jedoch nähere Angaben zum Verdachtsfall machen zu können. Ein Fall bezog sich auf einen ungeklärten Tod eines Säuglings drei Tage nach DTaP-IPV/Hib, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung bei einem frühgeborenen Kind mit Risikofaktoren für SIDS. Differenzialdiagnostisch ist ein infektiöses Geschehen zu berücksichtigen. Eine weitere Meldung beschrieb einen Kreislaufkollaps und plötzlichen Tod eines älteren Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wenige Stunden nach Grippeimpfung. Trotz Nachfrage wurde das Ergebnis der Autopsie nicht mitgeteilt. Ein Patient verstarb 19 Tage nach Tdap-IPV-Impfung plötzlich und unerwartet. Wegen des langen Zeitintervalls zwischen Impfung und Tod ist der Zusammenhang insgesamt fraglich, da aber keine Autopsie durchgeführt wurde, ist eine Beurteilung nicht möglich.

Zusätzlich wurde ein Literaturbericht gemeldet. Dieser Artikel beschreibt eine Frau mit bekanntem Diabetes mellitus, die in der 26. Schwangerschaftswoche (SSW) mit einem nicht adjuvantierten pandemischen Impfstoff und gleichzeitig mit einem saisonalen Grippeimpfstoff geimpft wurde. In der 37. SSW wurde das Kind bedingt durch die Grunderkrankung der Mutter mit deutlichen Zeichen einer diabetogenen Fetopathie tot geboren. Ein Zusammenhang mit der Impfung ist nicht zu erkennen.

### MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 36 Fälle (21 Kinder und Jugendliche, 15 Erwachsene und eine Meldung ohne Altersangabe) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. In vier Fällen wurde vom PEI der ursächliche Zusammenhang zwischen den Impfungen und den unerwünschten Ereignissen als wahrscheinlich bewertet und in einem Fall als möglich.

Dabei handelt es sich um einen Fall eines Abszesses mit Narbenbildung nach DTaP-IPV-HBV/Hib-Impfung bei einem Säugling und um drei Fälle von Invagination nach Rotavirusimpfung, die eine chirurgische Intervention erforderlich machten. Bei einem Säugling mit bestehendem Meckel-Divertikel war sogar eine Hemikolektomie erfolgt. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen auch der zweiten Generation geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht,<sup>2-6</sup> insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis, wobei das Risiko offensichtlich stark altersabhängig ist.<sup>7,8</sup> Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen als Standardimpfung empfohlen, wobei im Rahmen eines Hintergrundpapiers auch auf das im Vergleich zu Ungeimpften erhöhte Risiko für Invagination hingewiesen wurde.<sup>9,10</sup>

Ein Fall einer Narkolepsie bei einem 17-jährigen Jugendlichen nach Pandemrix®-Impfung (H1N1-Impfung) wurde als möglich bewertet. Das PEI hat auf seinen Internetseiten ausführlich den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Zusammenhang zwischen Narkolepsie und Pandemrix® dargestellt.<sup>11</sup> In elf Fällen konnte wegen lückenhafter Informationen 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 konnte nicht identifiziert werden.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und der gemeldeten Erkrankung wurde in 20 Fällen, die ausreichend dokumentiert waren, als „unwahrscheinlich“ bewertet, wobei in fünf Fällen eine andere Ursache für die Erkrankung/Symptome wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand zur Impfung biologisch nicht plausibel war.

- eine Okulomotoriusparese nach Tdap-Impfung bei Verdacht auf zerebrale Mikroangiopathie
- Krampfanfälle und unstillbares Schreien im zeitlichen Zusammenhang mit DTaP-IPV-HBV/Hib- und

Pneumokokkenkonjugatimpfung bei einem Säugling mit Verdacht auf ein chromosomal-rezessives Erbleiden

- ein AV-Block mit anschließender Schrittmacherimplantation im zeitlichen Zusammenhang mit einer Influenzaimpfung
- ein Guillain-Barré-Syndrom bei einem 64-jährigen Mann sechs Monate nach Tdap-Impfung
- ein Guillain-Barré-Syndrom bei einem 82-jährigen Mann vier Tage nach Influenzaimpfung bei gleichzeitigem Nachweis einer bestehenden Infektion. Bei bis zu zwei Dritteln der GBS-Patienten lässt sich eine vorausgegangene virale oder bakterielle Infektion nachweisen. Üblicherweise handelt es sich um Infektionen des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes.

Eine idiopathische generalisierte Epilepsie wurde bei einem Säugling nach DTaP-IPV-HBV/Hib- und Pneumokokkenkonjugatimpfung festgestellt. Bisher wurde in der wissenschaftlichen Literatur kein Beleg für einen ursächlichen Zusammenhang festgestellt, sodass von einem koinzidenten Geschehen auszugehen ist.<sup>12</sup> Gleiches gilt für einen Säugling, bei dem nach Impfung mit einem DTaP-IPV-HBV-Hib-Impfstoff ein autistisches Krankheitsbild diagnostiziert wurde.

Bei sieben Patienten (fünf Kinder und Jugendliche, zwei Erwachsene), die in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit verschiedensten Impfungen einen Diabetes mellitus Typ 1, und bei sechs Patienten im Alter von 13 bis 24 Jahren, die eine multiple Sklerose (MS) entwickelten, wurde vom PEI der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und der Erkrankung als unwahrscheinlich bewertet, da umfangreiche Studien<sup>13–19</sup> nicht auf eine Assoziation hinweisen.

Bei den o. g. Meldungen über eine multiple Sklerose wurde zweimal ein Hepatitis-B-Impfstoff, zweimal ein HPV-Impfstoff und jeweils einmal ein FSME- beziehungsweise Tdap-IPV-Impfstoff angeschuldigt. Das PEI hat früher bereits zum Thema Hepatitis-B- und Tetanusimpfung und Entstehung einer MS hingewiesen.<sup>20</sup> Kürzlich hat ein Fall einer MS in Frankreich zu einer Diskussion zum hypothetischen Risiko der HPV-Impfung als Auslöser einer Autoimmunerkrankung geführt, wenngleich der wissenschaftliche Kenntnisstand nicht auf einen Zusammenhang hinweist.

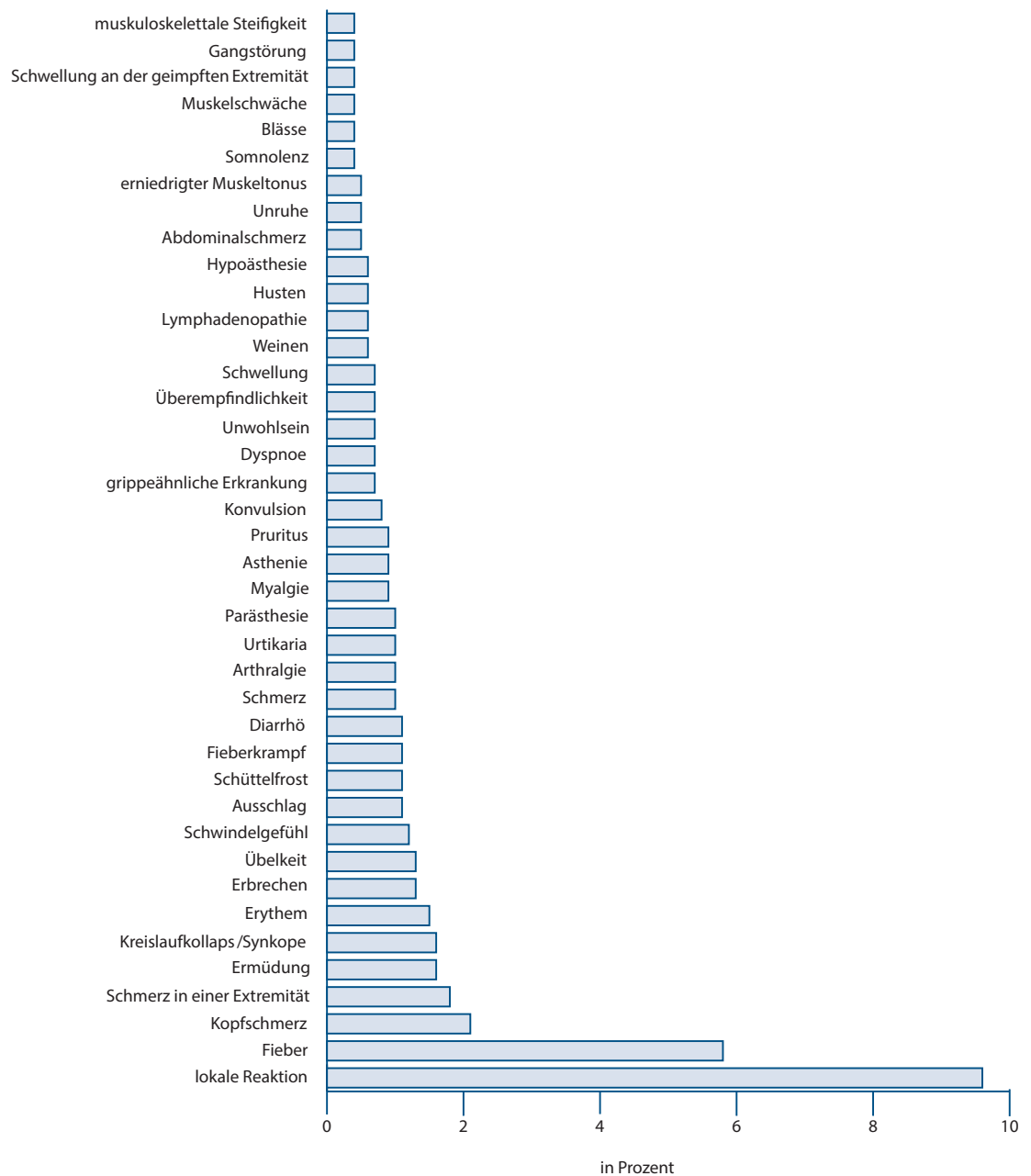
### **AUTOIMMUNERKRANKUNGEN IM ZEITLICHEN ZUSAMMENHANG MIT HPV-IMPSTOFFEN**

Im Rahmen einer in Dänemark und Schweden von Oktober 2006 bis Dezember 2010 durchgeführten registerbasierten Kohortenstudie<sup>21</sup> wurde untersucht, ob die Impfung mit dem quadrivalenten HPV-Impfstoff mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen sowie neurologischen und thromboembolischen unerwünschten Ereignissen assoziiert ist. An der Studie nahmen 997.585 Mädchen und junge Frauen im Alter von zehn bis 17 Jahren teil, von denen 296.826 gegen HPV geimpft waren. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der geimpften und der nicht geimpften Gruppe.

An einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie<sup>22</sup> nahmen 189.629 Mädchen und junge Frauen teil, die zwischen August 2006 und März 2008 mindestens eine Dosis des quadrivalenten HPV-Impfstoffs erhalten hatten. Es traten nicht mehr Neuerkrankungen auf, als aufgrund der Inzidenz der 16 untersuchten Autoimmunerkrankungen in der nicht geimpften weiblichen Population der gleichen Altersgruppe zu erwarten war. So war beispielsweise die Inzidenz für MS in der geimpften Kohorte nicht signifikant höher als in der ungeimpften Kohorte (Incidence Rate Ratio 1,37; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–3,20).

In einer Fall-Kontroll-Studie an 113 spezialisierten Zentren in Frankreich wurden 211 Fälle mit einer Autoimmunerkrankung (AD) und 875 gematchte Kontrollen ausgewertet. Das adjustierte Odds Ratio (OR) für AD betrug 0,9 (95%-KI: 0,5–1,5) und wies somit nicht auf ein erhöhtes Risiko des quadrivalenten HPV-Impfstoffs hin. Für MS war das OR 0,8 (95%-KI: 0,3–2,4).<sup>23</sup>

In einer gepoolten Analyse der Daten von elf klinischen Studien mit fast 30.000 Teilnehmerinnen über zehn Jahre, von denen 16.142 mindestens eine Dosis des bivalenten HPV-Impfstoffes und 13.811 Placebo (Aluminiumhydroxid beziehungsweise zwei verschiedene Hepatitis-A-Impfstoffe) erhielten, wurde kein erhöhtes Risiko für das Neuaufreten von Autoimmunerkrankungen nach HPV-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt [24].



**Abbildung 4:**  
 Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aus dem Jahr 2012 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent)



## REFERENZEN

1. 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: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf)

2. Patel MM al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364:2283-2292

3. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29:3061-3066

4. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1427-1434

5. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370:513-519

6. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370:503-512

7. Wehmiller SN et al.: Risk stratification of children being evaluated for intussusception. *Pediatrics.* 2011;127:e296-e303

8. Oberle D et al.: Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(2):234-241

9. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) – Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):955-956

10. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):957-984

11. <http://www.pei.de/DE/arzneimittel-sicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/narkolepsie-studie/narkolepsie-studie-node.html>

## DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2012 wurden dem PEI insgesamt 9.317 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 1.366 verschiedene Reaktionen gemeldet. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalogs auf der „Preferred Term“-Ebene.

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2012 wurden 2.580 Verdachtsfälle einer Impfkomplication und damit deutlich mehr als im Vergleich zum Vorjahr ( $n = 1,778$ )<sup>25</sup> gemeldet. Die gestiegene Anzahl der Verdachtsmeldungen ist auf die Zunahme der nicht schwerwiegenden Meldungen (31,7 % im Jahr 2011 zu 54,7 % im Jahr 2012) zurückzuführen. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle vom Zulassungsinhaber gefordert, 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. Die absolute Anzahl der schwerwiegenden Verdachtsfälle hat sich 2012 im Vergleich zum Vorjahr dagegen nicht wesentlich verändert (1.217 Einzelfälle im Jahr 2011 und 1.170 Einzelfälle im Jahr 2012). Bedauerlicherweise hat die Zahl der Meldungen von Gesundheitsämtern im Jahr 2012 gegenüber dem Vorjahr erneut abgenommen. Nur noch 10,4 Prozent aller Meldungen erhält das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt. Vier Prozent der Meldungen kamen direkt von Patienten und deren Angehörigen. Das PEI ist bemüht, die Nutzerfreundlichkeit des Online-Tools zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen<sup>26</sup> zukünftig noch weiter zu verbessern, damit dieser Meldeweg verstärkt genutzt wird. Spontanberichte sind unerlässlich, um frühzeitig neue Risikosignale erkennen zu können.

12. Brown NJ et al.: Vaccination, seizure and „vaccine damage“. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(2):181-187

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

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

15. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2001;108(6): E112

16. Duderstadt SK et al.: Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. *Vaccine.* 2012;30(4):813-819

17. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1398-1404

18. Black SB et al.: Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(6):568-569

19. Kavonen M et al.: Association between type 1 diabetes and haemophilus influenza type b vaccination: birth cohort study. *BMJ.* 1999;318(7192):1169-7211

20. Multiple Sklerose und Impfungen. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2008/ablage2008/2008-01-07-ms-impf.html>

21. Arnheim-Dahlström L et al.: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906

22. Chao C et al.: Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papilloma virus vaccine. *J Internal Med.* 2012;271:193-203

23. Grimaldi-Bensouda L et al.: Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination in young female subjects. *J Intern Med.* 2013 Nov 8;doi:10.1111/joim.12155

24. Descamps D et al.: Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum. Vaccin.* 2009;5(5):332-340

25. D. Mentzer et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011; *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, Ausgabe 1/2013: 18-24; [www.pei.de/bulletin](http://www.pei.de/bulletin) → [sicherheit Ausgabe 1/2013](http://www.pei.de/bulletin)

26. [www.pei.de/verbraucher-uaw](http://www.pei.de/verbraucher-uaw)