

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 1 | März 2018

ARZNEIMITTEL IM BLICK

PRAC – europäische Zusammenarbeit für sichere Arzneimittel 03

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Diskrepanzen zwischen berichteter und verifizierter Penicillinallergie: Mögliche Implikationen für den Patienten und das Gesundheitssystem 04

Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen 11

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016 17

FORSCHUNG

Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern 25

Überschreitung des in den Produktinformationen angegebenen Füllvolumens bei kleinvolumigen Parenteralia 33

NEUES IN KÜRZE

Mortalität, Morbidität und assoziierte Folgen perioperativer Bluttransfusionen orthopädischer Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz: ein systematischer Review 35

PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 38

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – November 2017 bis März 2018 39

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 47

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 54

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

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 ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (www.bfarm.de/bulletin und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: amk@arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit:
www.bfarm.de/uaw-meldebogen
www.pei.de/meldeformulare-human

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

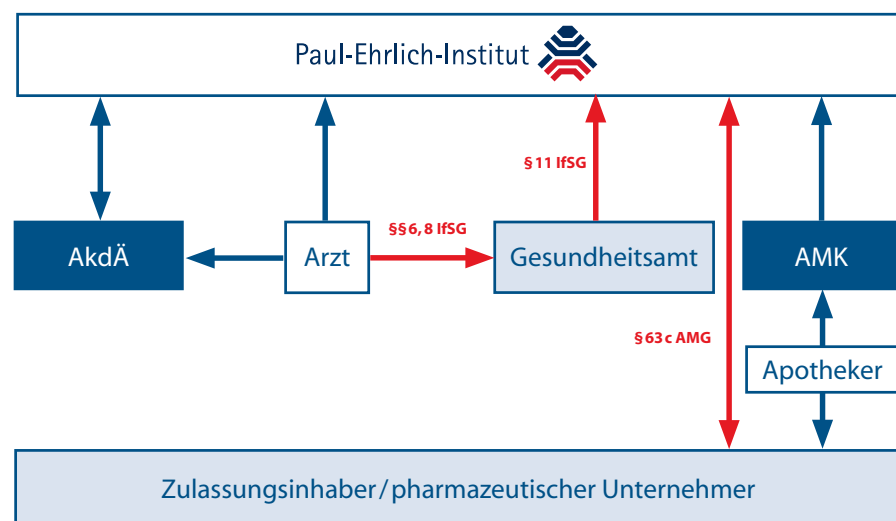
Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken 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 2016 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung. Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym für für Nebenwirkung: 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, Meldeverpflichtungen 2016).

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 2016 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2016 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO^{1,2} (siehe dazu auch Bulletin 1/2014). 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 außerdem 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 2016

* Angabe zum Zeitpunkt
der Meldung

** 496 Fälle ohne Angaben
zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2016 erhielt das PEI insgesamt 3.673 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 666 (18,1 %) Meldungen das Impfdatum und bei 452 (12,3 %) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2016 lagen. Bei 982 (26,7 %) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 496 (13,5 %) 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)**	3.673	1.425	478	638	194	442
schwerwiegende Fälle	1.080 (29,4 %)	351 (24,6 %)	113 (23,6 %)	356 (55,8 %)	58 (29,9 %)	122 (27,6 %)
weiblich	59,8 %	68,2 %	64,9 %	42,6 %	37,6 %	70,1 %
männlich	35,9 %	30,4 %	33,1 %	53,9 %	56,2 %	26,9 %
Geschlecht unbekannt	4,3 %	1,4 %	2,1 %	3,4 %	6,2 %	2,9 %
Todesfälle	15 (0,4 %)	0 (0 %)	3 (0,6 %)	11 (1,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
bleibender Schaden	53 (1,4 %)	33 (2,3 %)	1 (0,2 %)	10 (1,6 %)	1 (0,5 %)	4 (0,9 %)
Allgemeinzustand verbessert*	185 (5,0 %)	76 (5,3 %)	34 (7,1 %)	32 (5,0 %)	10 (5,2 %)	22 (5,0 %)
wiederhergestellt	1.542 (42,0 %)	603 (42,3 %)	175 (36,6 %)	355 (55,7 %)	100 (51,6 %)	201 (45,5 %)
nicht wiederhergestellt*	572 (15,6 %)	254 (17,8 %)	92 (19,3 %)	92 (14,4 %)	23 (11,8 %)	75 (17,0 %)
unbekannt	1.306 (35,6 %)	459 (32,3 %)	173 (36,2 %)	138 (21,6 %)	59 (30,4 %)	140 (31,6 %)

Abbildung 2:
Nicht schwerwiegende und schwerwiegende Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen von 2012–2016

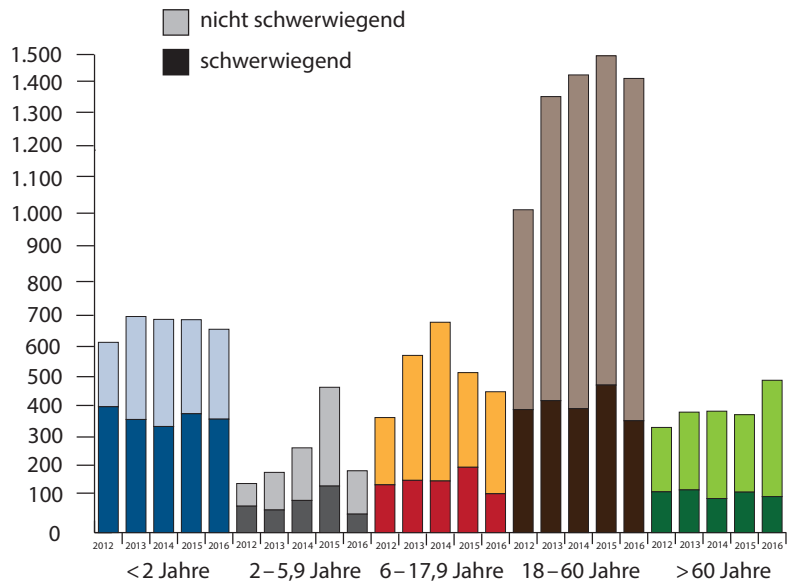


Abbildung 3:
Zahl der im Jahr 2016 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n=402)



27 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen A/S03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen vier Meldungen nicht schwerwiegende und 23 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Anstieg der Gesamtzahl der 2016 gemeldeten Verdachtsfälle im Vergleich zu den Auswertungen der vergangenen Jahre wurde nicht festgestellt. Auch das Verhältnis der schwerwiegenden zu den nicht schwerwiegenden Verdachtsfallmeldungen hat sich gegenüber dem Vorjahr mit Ausnahme der Altersgruppe der über 60 Jahre alten Impflinge nicht wesentlich verändert (Abbildung 2).

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFECTI-ONSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

402 der 3.673 Meldungen (10,9%) wurden über die Gesundheitsämter bzw. die zuständige Landesbehörde entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 929 Meldungen (25,3%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 374 (10,2%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 109 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (3,0%). Die Hälfte der Meldungen erhielt das PEI, wie auch in den Jahren zuvor, durch die Zulassungsinhaber.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN MIT TÖDLICHEM VERLAUF

Das PEI erhielt 15 (0,4%) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um zwölf Kinder im Alter von zwei Monaten bis fünf Jahren, einen Erwachsenen im Alter von 77 und zwei Erwachsene im Alter von 81 Jahren.

In keinem einzigen Fall war ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache festzustellen.

In sechs der 15 Fälle wurde ein plötzlicher Kindstod bei Kindern im Alter von zwei bis 18 Monaten als Todesursache berichtet: drei Kinder nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff und ein Kind nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit einem Rotavirusimpfstoff und je ein Kind nach einer Impfung mit einem Meningokokken-C-Impfstoff bzw. einem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff. Fünf Kinder im Alter von drei Monaten bis fünf Jahren starben an den Folgen einer schwerwiegenden Infektion. Bei drei dieser Kinder wurde eine Infektion mit Pneumokokkenserotypen diagnostiziert, die nicht durch den verabreichten 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff abgedeckt waren. Bei einem drei Monate alten Jungen, der mit einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken und Rotavirusimpfstoff geimpft worden war, wurde in der Autopsie eine schwere Infektion der Atemwege und Lunge als Todesursache festgestellt.

Ein vier Monate alter Junge entwickelte eine Woche nach einer Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) und einem 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff ein Kawasaki-Syndrom mit kardialen Komplikationen, an deren Folgen der Junge verstarb. Ein Zusammenhang zwischen Kawasaki-Syndrom und Impfung konnte bisher nicht belegt werden. Ein 81-jähriger Mann und eine 81-jährige Frau entwickelten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Grippeimpfung eine Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, in deren Folgen beide Personen verstarben. Ein 77-Jähriger verstarb im zeitlichen Zusammenhang nach einer Grippeimpfung an einem Herz-Kreislauf-Versagen bei bekannter Herzinsuffizienz und Herzarrhythmie.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 53 Fälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 1,4 Prozent aller dem PEI 2016 gemeldeten Fälle, darunter waren 15 Kinder und Jugendliche im Alter von zwei Monaten bis 14 Jahren und 34 Erwachsene im Alter von 18 bis 61 Jahren. In vier Fällen wurden keine Angaben zum Alter berichtet, jedoch kann aus der Fallbeschreibung entnommen werden, dass es sich um erwachsene Personen handelte.

- Vier Fälle (drei Kinder im Alter zwischen fünf und sieben Monaten und eine 56-jährige Frau) eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (zwei Fälle nach Sechsfachimpfung DTaP-IPV-HBV/Hib, je ein Fall nach einem Tdap-Dreifachimpfstoff bzw. Meningokokken-B-Impfung) zurückzuführen.
- Ein fünf Monate alter Junge hatte am Tag nach der Impfung mit einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) und 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff einen Krampfanfall bei hohem Fieber. Nach wiederholten Krampfanfällen erfolgte drei Monate nach der Impfung die Diagnose einer Epilepsie. Der initiale Krampfanfall kann möglicherweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung gesehen werden kann, da Fieber durch Impfungen ausgelöst werden kann. Fieberkrämpfe sind allerdings in der Regel gutartig. Nur drei bis vier Prozent der Kinder mit einem Krampfanfall bei Fieber entwickeln später eine Epilepsie.³ Das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie ist dabei abhängig vom Alter der Kinder beim ersten Krampfanfall und der Anzahl der weiteren Krampfanfälle.⁴ Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Epilepsie nach Impfung wird dagegen als inkonsistent bewertet, da bisher in Studien kein Zusammenhang zwischen Impfung und Epilepsie hergestellt wurde.⁵ Vielmehr haben Untersuchungen von Kindern mit Epilepsie in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen ergeben, dass die Ursache der Erkrankung zumeist genetische und organische Defekte waren.^{6,7}

- Aus dem gleichen Grund wurde auch der Zusammenhang zwischen Epilepsie und einer zwei Monate zuvor verabreichten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung bei einem vier Jahre alten Jungen als inkonsistent bewertet.
- Bei sechs Kindern, die zwischen zwei und drei Monate alt waren, wurde ein bis drei Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden musste. Invagination ist eine bekannte Nebenwirkung der Rotavirusimpfung, die zumeist innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Impfung auftritt. Zu diesem Thema führt das PEI aktuell eine Fall-Kontroll-Studie durch.⁸
- Bei einem 14-jährigen Mädchen wurde sieben Tage nach einer Impfung gegen humane Papillomaviren ein Morbus Crohn diagnostiziert. Die Ergebnisse einer großen Kohortenstudie in Frankreich zeigten, dass es keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und HPV-Impfung gibt.⁹ Der ursächliche Zusammenhang wurde in diesem Fall daher als inkonsistent bewertet.
- Im Jahr 2016 wurden dem PEI 14 Fälle eine Narkolepsie bei drei Jugendlichen im Alter zwischen 13 und 15 Jahren und bei zehn Erwachsenen im Alter von 18 bis 61 Jahren berichtet. Zudem wurde ein Literaturfall gemeldet, in dem kein Alter genannt wurde. Es kann jedoch angenommen werden, dass eine jugendliche Person betroffen ist, da es sich bei dem eingesetzten Impfstoff um einen FSME-Kinderimpfstoff handelt. Drei Jugendliche und acht Erwachsene wurden mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix® geimpft. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.¹⁰ Folglich wurde vom PEI der Zusammenhang zwischen Pandemriximpfung und Narkolepsie als „konsistent“ bewertet. In einem weiteren Fall wurden Symptome der Narkolepsie zwei Tage nach einer Impfung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff in Kombination mit einer Masern-Mumps-Röteln- und DTaP-IPV-Impfung festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI nicht, da der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome zu kurz ist. Eine weitere Meldung betrifft einen 21-jährigen Mann, bei dem sieben Jahre nach einer FSME-Impfung die Diagnose Narkolepsie gestellt wurde. In diesem Fall ist von einem zufällig koinzidenten Geschehen auszugehen.
- Bei 22 Personen im Alter von 18 bis 47 Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In drei der 22 Meldungen gab es keine Informationen zum genauen Alter. In acht Fällen wurde jeweils gegen Hepatitis A oder B bzw. in Kombination gegen Hepatitis A und B geimpft. Neun Personen wurden mit einem FSME-Impfstoff geimpft. Weitere fünf Personen wurden jeweils mit einem HPV-, Diphtherie-, Tetanus-, Gelbfieber- bzw. Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff geimpft. Epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Tetanus- sowie HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.¹¹⁻¹³ Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- Weitere vier Fälle (Erwachsene zwischen 20 und 55 Jahren) beziehen sich auf das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms, einer Myelitis transversa, einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) und einer unklaren somatoformen Erkrankung verschiedener Organsysteme. Bei keiner dieser Meldungen konnte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den verabreichten Impfstoffen und den diagnostizierten Erkrankungen festgestellt werden.

PANDEMISCHE IMPFUNGEN UND NARKOLEPSIE

Narkolepsie ist eine seltene Erkrankung, die nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3, 2014) zu den Hypersomnolenzen zentralen Ursprungs gehört und die durch das Kernsymptom übermäßige Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet ist. Bei der Narkolepsie Typ 1 kommt es darüber hinaus zu Kataplexie (unwillkürlicher, meist beidseitiger plötzlicher Verlust des Muskeltonus ausgelöst durch Emotionen), die bei der Narkolepsie Typ 2 nicht auftritt. Als weitere fakultative Symptome sind imperative Einschlafattacken, Halluzinationen beim Einschlafen und/oder Aufwachen, Alpträume, Schlafähmung, automatisches Handeln sowie eine starke Gewichtszunahme zu nennen, wobei das Krankheitsbild von Patient zu Patient sehr variiert. Die Ursache der Erkrankung ist ungeklärt. In wenigen Fällen tritt Narkolepsie nach Schädigung bestimmter Hirnregionen (Hirnstamm und Dienzephalon) auf. Es werden multifaktorielle Ursachen mit Störungen im cholinergen und noradrenergen System sowie der Untergang hypocretinproduzierender Neurone im dorsolateralen Hypothalamus angenommen. Genetische Faktoren scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen. 98 Prozent der kaukasischen Narkolepsiepatienten haben den HLA-DRB1*1501-DQB1*0602-Typ¹⁴, während der Anteil dieses Typs in der Normalbevölkerung 25 bis 35 Prozent beträgt. In jüngerer Zeit werden neben anderen Faktoren auch vermehrt Autoimmunprozesse als Ursachen diskutiert.^{15, 16} Zurzeit gibt es keine kurative Therapie für die Erkrankung, sondern lediglich eine symptomatische Behandlung (v. a. mit Stimulanzien und Antidepressiva).

Pandemrix® (GlaxoSmithKline) wurde im September 2009 zum Schutz gegen die durch den Influenzastamm A/H1N1pdm verursachte Virusgrippe in der EU zugelassen. Während der Influenzapandemie 2009/2010 wurden etwa 30,8 Mio. Menschen in der EU mit Pandemrix® geimpft. Mit der Information der schwedischen Arzneimittelbehörde Läkemedelsverket am 18. August 2010 über Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach Pandemrix®-Impfung wurde erstmals die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Auftreten von Narkolepsie gelenkt.

Das PEI hat Hinweise aus Schweden und Finnland auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Pandemrix®-Impfung bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren sowie die in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle zum Anlass genommen, in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eine epidemiologische Studie zu den Risikofaktoren von Narkolepsie sowie zur Narkolepsie-Inzidenz in Deutschland im Zeitverlauf durchzuführen. Das Studiendesign des ersten Teils der Untersuchung entsprach einer multizentrischen retrospektiven gematchten Fall-Kontroll-Studie. Im zweiten Teil der Studie sollten aussagefähige Daten zur Inzidenz von Narkolepsie in Deutschland in verschiedenen Altersgruppen für den Zeitraum 2007–2011 erhoben werden. Die deutschlandweite Narkolepsie-Studie wurde in schlafmedizinischen Zentren durchgeführt und umfasste das gesamte Bundesgebiet.

Die Fall-Kontroll-Studie weist auf ein etwa vierfach erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1pdm verglichen mit Nichtexponierten hin. Das gilt für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene.¹⁷ Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten anderer europäischer Studien.^{18–24} Aufgrund der Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien muss man von zwei bis sechs zusätzlichen (zusätzlich zu den Fällen, die natürlicherweise auftreten) Fällen von Narkolepsie pro 100.000 verimpften Dosen Pandemrix® bei Kindern und Jugendlichen und von 0,6 bis 1 zusätzlichen Fällen pro 100.000 verimpften Dosen Pandemrix® bei Erwachsenen ausgehen.

Für die Jahre 2007–2011 konnten valide Schätzer für die Narkolepsie-Inzidenz in Deutschland berechnet werden.²⁵ Bei Kindern und Jugendlichen stieg die altersstandardisierte adjustierte Inzidenzrate zwischen der präpandemischen Periode mit 0,14/100.000 Personenjahren und der postpandemischen Periode mit 0,50/100.000 Personenjahren auf das über Dreifache an (Incidence Density Ratio 3,6;

95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,9–7,0). Eine ähnliche Zunahme war weder bei Erwachsenen noch auf Populationsebene zu verzeichnen. Der Anstieg begann im Frühjahr 2009, ab November 2009 (Beginn der Impfkampagne) war kein weiterer signifikant ansteigender Trend festzustellen.

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2016 wurden dem PEI insgesamt 12.180 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt.

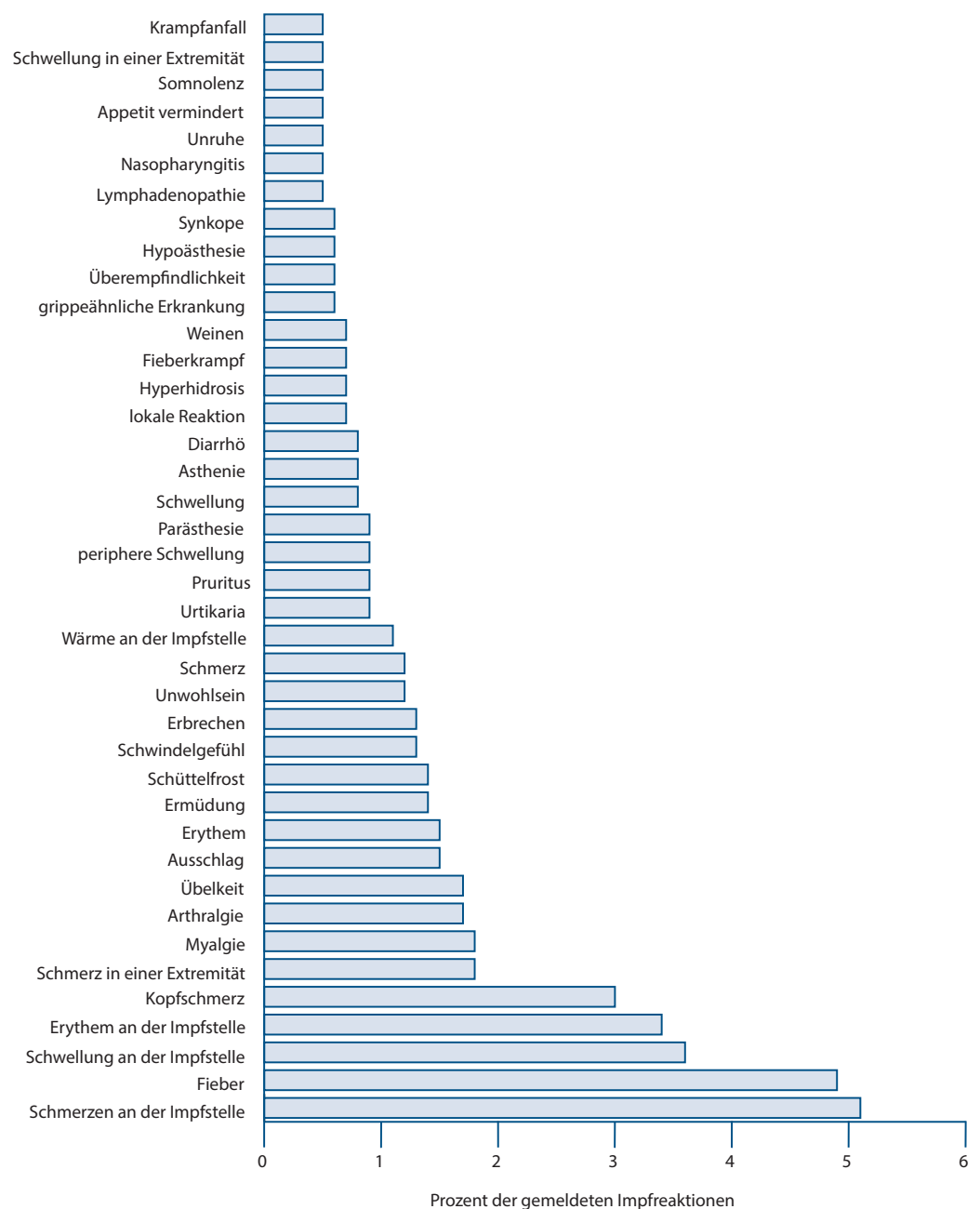


Abbildung 4:
Die 40 häufigsten gemeldeten
Reaktionen im Berichtszeit-
raum 2016

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: www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf
2. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;1:31-35
3. Berg AT et al.: A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med.* 1992 ;327(16):1122-1127
4. Offringa M et al.: Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994;124(4):574-584
5. Sun Y et al.: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA.* 2012;307(8):823-831
6. Verbeek NE: Etiologies for seizures around the time of vaccination. *Pediatr. Res.* 2014;134(4):658-666
7. Scheffer IE: Vaccination Triggers, Rather Than Causes, Seizures. *Epilepsy Curr.* 2015;15(6):335-337
8. www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html
9. Miranda S et al.: Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine.* 2017;35(36):4761-4768
10. www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html
11. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2011;258(7):1197-1206
12. 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

Insgesamt wurden 1.312 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei sich mehr als die Hälfte dieser Reaktionen in den häufigsten 40 Reaktionen zusammenfassen lassen. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene. Am häufigsten wurden bekannte, in der Regel vorübergehende und blande Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2016 wurden 3.673 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.919) ist somit ein Rückgang der Zahl der Verdachtsfallmeldungen verzeichnen.

Nur etwa zehn Prozent der Meldungen erhielt das PEI von Gesundheitsämtern. Der Anteil ist damit deutlich geringer als der Anteil der Meldungen durch die Zulassungsinhaber oder der durch die Fachkreise.

Ein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2016 nicht.

13. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol.* 2003;60(4):504-509
14. Mignot E et al.: HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep.* 1997; 20:1012-1020
15. Arango M-T et al.: Is narcolepsy a classical autoimmune disease? *Pharmacological research.* 2015;92:6-12
16. Barateau L et al.: Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs.* 2017;31(10):821-834. doi: 10.1007/s40263-017-0464-6
17. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Medicine.* 34:71-83. doi: 10.1016/j.sleep.2017.02.026
18. Nohynek H et al.: AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLOS one* 2012; 7(3); e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536
19. Szakacs A et al.: Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology.* 2013;80(14):1315-1321
20. Heier MS et al.: Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med.* 2013; 14(9):867-871
21. Dauvilliers Y, Narcoflu-VF study group: Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013;136(Pt 8):2486-2496
22. Miller E et al.: Risk of narcolepsy in children receiving an AS03 adjuvanted AH1N1 (2009) influenza vaccine: Retrospective analysis of cases diagnosed by sleep centres in England. *BMJ.* 2013; 346:f794
23. O’Flanagan, D et al.: Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. *Euro surveillance.* 2014;17:15-25
24. Stowe J et al.: Risk of Narcolepsy after AS03 Adjuvanted Pandemic A/ H1N1 2009 Influenza Vaccine in Adults: A Case-Coverage Study in England. *Sleep.* 2016;39(5):1051-1057
25. Oberle D et al.: Incidence of Narcolepsy in Germany. *Sleep.* 2015;38:1619-1628