

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2019

EDITORIAL

WHO erklärt Vermeidung oder Verzögerung von Impfungen zur globalen Gefahr 03

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Depressionen und Suizidalität unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva 04

Pharmakovigilanz pflanzlicher Arzneimittel – Stellenwert der Spontanberichterfassung 11

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017 19

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – eine Bestandsaufnahme 28

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 37

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar 2019 bis März 2019 39

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 41

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 50

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 2017 //

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 2017 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.

MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldeverpflichtung, die sich mit der Umsetzung der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz geändert hat. Seit dem 22.11.2017 sind die Zulassungsinhaber verpflichtet, die Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in elektronischer Form direkt an die europäische Datenbank EudraVigilance zu senden. Zuvor waren die Zulassungsinhaber verpflichtet, der für das Arzneimittel zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI, oder Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) zu melden. Die Meldungen wurden von der jeweiligen Bundesoberbehörde an die EudraVigilance-Datenbank gesendet. Alle Verdachtsfälle aus Deutschland werden jetzt automatisch von der EudraVigilance-Datenbank in elektronischer Form an BfArM und PEI weitergeleitet.

Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym für Nebenwirkung: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit BfArM beziehungsweise dem PEI Informationen zu UAW austauschen. BfArM und PEI leiten diese Meldungen elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank weiter. 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. BfArM und PEI leiten diese Meldungen elektronisch an die EudraVigilance weiter.

METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplication, die dem PEI im Jahr 2017 aus Deutschland berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2017 an das PEI gemeldet und in die Auswertung einbezogen.

Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO^{1,2} (siehe dazu auch Bulletin 1/2014³). 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:

Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/ Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2017

* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

** 166 Fälle ohne Angaben zum Alter

AUSWERTUNG

Im Jahr 2017 erhielt das PEI insgesamt 4.027 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 32 (0,8%) Meldungen das Impfdatum und bei 408 (10,1%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2017 lagen. Bei 1.065 (26,4%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 166 (4,1%) Verdachtsfallmeldungen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben. Eine Übersicht der Meldungen und der prozentuale Anteil bezogen auf die Zahl der Meldungen pro Altersgruppe ist in der Tabelle dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	4.027	1.004	906	695	823	433
schwerwiegende Fälle	1.111 (27,6%)	284 (28,3%)	162 (17,9%)	344 (49,5%)	173 (21,8%)	118 (27,3%)
weiblich	58,4%	64,6%	65,3%	44,3%	49,2%	72,1%
männlich	35,0%	33,6%	29,2%	48,1%	40,2%	26,1%
Geschlecht unbekannt	6,6%	1,8%	5,4%	7,6%	14,4%	1,8%
Todesfälle	18 (0,5%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	10 (1,4%)	2 (0,2%)	1 (0,2%)
bleibender Schaden	46 (1,1%)	20 (2,0%)	0	11 (1,6%)	6 (0,7%)	8 (1,8%)
Allgemeinzustand verbessert*	163 (4,0%)	53 (5,3%)	33 (3,6%)	24 (3,5%)	29 (3,5%)	20 (4,6%)
wiederhergestellt	1.393 (34,6%)	333 (33,2%)	270 (29,8%)	328 (47,2%)	260 (31,8%)	160 (37,0%)
nicht wiederhergestellt*	755 (18,7%)	282 (28,1%)	169 (18,7%)	107 (15,4%)	73 (8,9%)	106 (24,5%)
unbekannt	1.652 (41,0%)	313 (31,1%)	432 (47,7%)	215 (30,9%)	453 (55,1%)	138 (31,9%)

Abbildung 1:
Nicht schwerwiegende und schwerwiegende Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen von 2012–2017

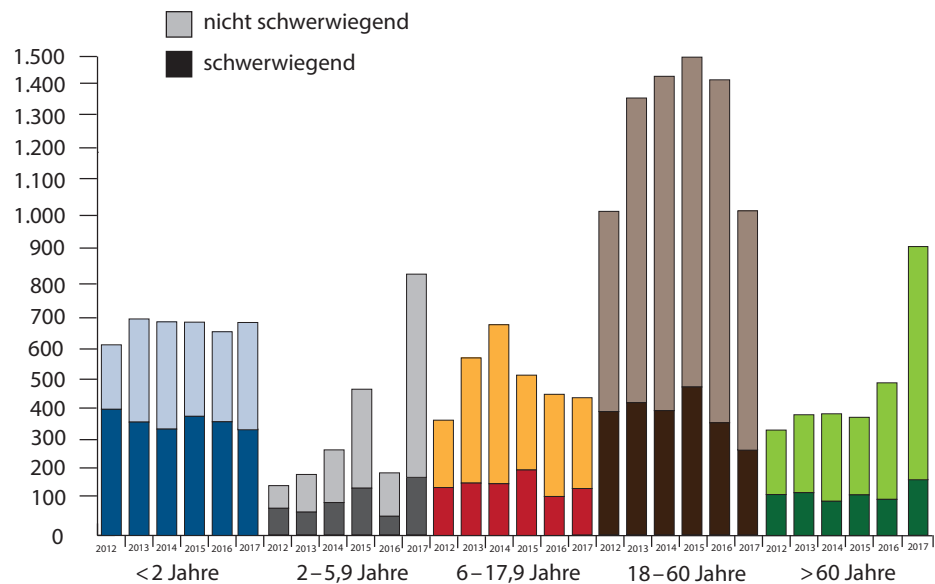


Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2017 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n = 536)



20 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen fünf Meldungen nicht schwerwiegende und 15 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Anstieg der Gesamtzahl der 2017 gemeldeten Verdachtsfälle im Vergleich zu Vorjahren ist festzustellen, allerdings hauptsächlich durch einen deutlichen Anstieg der als nicht schwerwiegend gemeldeten Verdachtsfälle. Das Verhältnis der schwerwiegenden zu den nicht schwerwiegenden Verdachtsfallmeldungen hat sich gegenüber dem Vorjahr mit Ausnahme der Altersgruppen der 2 bis 5,9 Jahre alten Kinder und der über 60-jährigen geimpften Personen nicht wesentlich verändert (Abbildung 1).

MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFECTI-ONSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

536 der 4.027 Meldungen (13,3 %) wurden über die Gesundheitsämter bzw. die zuständigen Landesbehörden entsprechend den Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfallmeldungen je Bundesland ist in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt 1.085 Meldungen (26,9 %) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 169 (4,2 %) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 318 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (7,9 %). Ungefähr 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 18 (0,4 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um zwölf Kinder im Alter von zwei Monaten bis zwölf Jahren und fünf Erwachsene im Alter von 20 bis 77 Jahren. In

einem Fall war keine genaue Altersangabe verfügbar, die Meldung konnte jedoch aufgrund der weiteren Informationen in der Meldung der Altersgruppe „Kind“ zugeordnet werden. In keinem einzigen Fall war ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache festzustellen.

In acht der 18 Fälle wurde ein plötzlicher Kindstod bei Kindern im Alter von zwei bis 19 Monaten als Todesursache berichtet: bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV- HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff, bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit einem Rotavirusimpfstoff, bei zwei Kindern nach einer Kombination aus einem Sechsfachimpfstoff (DTaP-IPV-HBV/Hib) mit 13-valentem Pneumokokkenimpfstoff und bei zwei Kindern nach einer Impfung mit einem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoff. In der Literatur wurde bisher keine Assoziation zwischen plötzlichem Kindstod und Kinderimpfstoffen festgestellt.

Weitere fünf Kinder im Alter von zwölf Monaten bis zwölf Jahren starben an den Folgen verschiedener Komplikationen aufgrund von Erkrankungen, die nicht auf die Impfung zurückzuführen sind.

Ein zwölf Monate altes ehemals frühgeborenes Mädchen mit postnataler Hirnblutung und einer chronischen Lungenerkrankung war zwei Tage nach einer Varizellenimpfung an den Folgen einer Pneumonie gestorben. Ein zwölf Monate alter Junge mit bekanntem Immundefekt verstarb an einer Pneumokokkeninfektion mit einem nicht im Impfstoff vorhandenen Serotyp (Serotyp 16F) mit Lungenabszess zehn Monate nach einer Pneumokokkenimpfung. Ein dreijähriger Junge mit bekanntem Asthma verstarb 13 Tage nach DTaP-IPV-Hib-Impfung in der respiratorischen Insuffizienz während eines Asthmaanfalls. Ein zwölfjähriges Mädchen erkrankte acht Tage nach einer HPV-Impfung wegen eines Krampfanfalls beim Schwimmen.

In einem Fall waren die Informationen zum Alter der geimpften Person, dem Zeitpunkt der Impfung mit DTaP-IPV-HBV/Hib und einem 13-valenten Pneumokokkenimpfstoff und dem Zeitpunkt sowie den Umständen des Todes nicht zu ermitteln.

Des Weiteren verstarben drei Erwachsene im Alter von 59, 70 und 77 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit durch Herz-Kreislauf-Versagen nach Impfung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff. Ein 20-jähriger junger Mann verstarb drei Wochen nach einer Hepatitis-A- und -B-Impfung an den Folgen einer viralen Sepsis. Eine 59-jährige Person ohne Angaben zum Geschlecht verstarb mehr als fünf Jahre nach einer Impfung mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff an den Folgen eines Nierenkarzinoms. In all diesen Fällen besteht kein Zusammenhang mit der Impfung.

MELDUNGEN ZU VERDACHTSFÄLLEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 46 Fälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 1,1 Prozent aller im Jahr 2017 gemeldeten Fälle (4.027); darunter waren 22 Meldungen zu Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei Monaten bis 17 Jahren und 20 Meldungen zu Erwachsenen im Alter von 18 bis 58 Jahren. In vier Fällen wurden keine Angaben zum Alter berichtet, jedoch konnte in drei der vier Fälle aus der Fallbeschreibung entnommen werden, dass es sich bei den Personen um Kinder handelte.

- Sechs Fälle (drei Kinder im Alter zwischen zwei und 18 Monaten und drei Kinder ohne genaue Altersangabe) eines sterilen Abszesses und Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (fünf Fälle nach Sechsfachimpfung DTaP-IPV-HBV/Hib- und Pneumokokkenimpfung, ein Fall nach einem DTaP-IPV-Vierfachimpfstoff und Pneumokokkenimpfung) zurückzuführen.

- Bei zwei Kindern, die beide drei Monate alt waren, wurde ein bis zwei Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die eine operative Entfernung des Invaginats erforderlich machte. Invagination ist eine bekannte Nebenwirkung der Rotavirusimpfung, die zumeist innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Impfung auftritt und in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben ist.
- Bei zwei Kindern im Alter von 17 und 23 Monaten wurde nach einer Masern-Mumps-Röteln-Varizellenimpfung sowie bei einem weiteren Kind im Alter von vier Jahren nach einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung eine autistische Erkrankung diagnostiziert. Die wissenschaftliche Literatur zeigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von autistischen Krankheitsbildern und Impfungen gibt. Das PEI hatte im Bulletin 1/2017⁴ ausführlich dazu Stellung genommen.
- Bei drei Kindern im Alter von 14 und 29 Monaten sowie vier Jahren und bei einem erwachsenen Mann im Alter von 40 Jahren wurde ein Diabetes mellitus Typ 1 im Zeitabstand von fünf Tagen bis zu fünf Monaten nach Impfung festgestellt. Die Kinder wurden mit einem FSME-, Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff bzw. einem Meningokokken-B-Impfstoff geimpft. Der 40-jährige Mann wurde mit einem FSME-Impfstoff geimpft. In der Literatur gibt es keinen Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 und Impfungen.^{5,6}
- Im Jahr 2017 wurden dem PEI sieben Fälle einer Narkolepsie bei vier Kindern beziehungsweise Jugendlichen im Alter zwischen elf und 17 Jahren und bei drei Erwachsenen im Alter von 18 bis 26 Jahren berichtet. Fünf der sieben betroffenen Personen 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.⁷ Folglich wurde vom PEI der Zusammenhang zwischen der Impfung mit Pandemrix® und Narkolepsie als „konsistent“ bewertet. In zwei weiteren Fällen wurden Symptome der Narkolepsie zwei Tage nach einer Impfung mit einem HPV-Impfstoff festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI in diesen Fällen nicht, da der zeitliche Abstand zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome im ersten Fall zu kurz war und im zweiten Fall die Informationen nicht ausreichten, um den Fall abschließend zu bewerten. Im Übrigen gibt es keinen Hinweis darauf, dass die HPV-Impfung mit Narkolepsie assoziiert sein könnte.
- Bei 13 Personen im Alter von 17 bis 44 Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In einer der 13 Meldungen gab es keine Informationen zum genauen Alter. In vier Fällen wurde jeweils gegen Hepatitis A oder B bzw. in Kombination gegen Hepatitis A und B geimpft. Drei Personen wurden mit einem FSME-Impfstoff und zwei Personen mit einem HPV-Impfstoff geimpft. Weitere fünf Personen wurden jeweils mit einem Diphtherie-, Tetanus-, inaktivierten Polio-, 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.⁸⁻¹⁰ Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- In vier Fällen – drei Kinder im Alter von fünf, acht und zwölf Jahren und eine heute erwachsene Person – wurden motorische Entwicklungsverzögerungen berichtet. Bei der erwachsenen Person wird die Entwicklungsverzögerung retrospektive mit einer DTP-Impfung im Kindesalter in Verbindung gebracht. Die drei Kinder wurden mit verschiedenen Impfstoffkombinationen geimpft: ein Kind mit einem Rotavirusimpfstoff, ein Kind mit einem Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib), Pneumokokken- und Rotavirusimpfstoff und ein Kind mit einem Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib) und Meningokokken-C-Impf-

stoff. Entwicklungsverzögerungen fallen zumeist im Säuglingsalter auf, d. h. in einem Lebensalter, in dem auch die meisten Kinderimpfungen verabreicht werden. Es ist bei diesen Fällen zwar von einem gewissen zeitlichen, nicht aber von einem ursächlichen Zusammenhang auszugehen.

- Bei weiteren sieben Fällen (vier Erwachsene zwischen 26 und 58 Jahren und drei Jugendliche zwischen 15 und 17 Jahren) wurden verschiedene Diagnosen und Krankheitsbilder im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Totimpfstoffen gemeldet: In zwei Fällen wurde das Auftreten einer rheumatoiden Arthritis (17-jährige Frau und 58-jähriger Mann) berichtet, in einem Fall ein systemischer Lupus erythematodes (15-jährige Jugendliche), ein Fall mit multifokaler motorischer Neuropathie (34-jähriger Mann), ein Fall mit chronischem Fatigue-Syndrom (52-jähriger Mann), ein Fall einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM, 26-jährige Frau) und ein Fall mit einer Polyarthritis bei bekannter Osteoarthrose (17-jähriger Mann). Bei keiner dieser Meldungen konnte unter Berücksichtigung aller verfügbaren Unterlagen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den verabreichten Impfstoffen und den diagnostizierten Erkrankungen festgestellt werden.

HPV-Impfung

In den Medien einschließlich des deutschen Fernsehens wurden in den vergangenen Monaten impfkritische Beiträge hinsichtlich der HPV-Impfung veröffentlicht, die nicht den Fakten entsprachen. Aus diesem Grund möchte das PEI noch einmal zu den hypothetischen Signalen der HPV-Impfung Stellung nehmen, nachdem in Ausgabe 3/2018 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit bereits umfassend über das Sicherheitsprofil der Impfung berichtet worden war.¹¹

Im Jahr 2013 wurden mehrere Verdachtsfallmeldungen von komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS, complex regional pain syndrome) und posturalem Tachykardiesyndrom (POTS) im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung an die nationalen Überwachungsbehörden in Dänemark und Japan berichtet. Bei CRPS handelt es sich um ein posttraumatisches Schmerzsyndrom einer Extremität, bei dem die Schmerzen nicht wie erwartet abklingen. Ein POTS ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte orthostatische Tachykardie von ≥ 30 Schlägen/min Anstieg oder durch eine maximale Herzfrequenz von > 120 Schlägen/min innerhalb von zehn Minuten ohne bedeutsame Hypotension. Die EU-Kommission leitete auf Antrag der dänischen Zulassungsbehörde 2015 ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein. Daraufhin initiierte die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) im Juli 2015 eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils der HPV-Impfstoffe.¹²

Die Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ergab keinen Hinweis darauf, dass sich die Inzidenzraten dieser beiden Syndrome bei geimpften Mädchen und jungen Frauen von den erwarteten Raten in dieser Altersgruppe unterscheiden: Pro Jahr entwickeln etwa 150 Mädchen und junge Frauen pro 1.000.000 im Alter von zehn bis 19 Jahren CRPS und mindestens 150 Mädchen und junge Frauen pro 1.000.000 POTS.¹³ Auch weitere Untersuchungen zu CRPS und POTS konnten keinen Zusammenhang mit der HPV-Impfung zeigen.^{14–17} Ein Expertengremium der WHO (Global Advisory Committee for Vaccine Safety) kam in einer Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage 2017 zu dem Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und POTS festgestellt werden kann.¹⁸ Auch eine in Finnland durchgeführte Kohortenstudie mit 240.605 Mädchen im Alter von elf bis 15 Jahren lieferte keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für CRPS (adjustiertes Hazard Ratio, aHR 0,34; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,11–1,05) oder POTS (aHR 0,99; 95 %-KI: 0,46–2,11) nach HPV-Impfung.¹⁹

Neueste Untersuchungen zum Sicherheitsprofil der Impfung mit dem tetravalenten HPV-Impfstoff auf Basis von 19.760 zwischen Januar 2009 und Dezember 2015 an die US-amerikanische UAW-Daten-

bank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) gemeldeten Verdachtsfälle von UAW nach HPV-Impfung bei einer Exposition von etwa 60.000.000 Dosen gaben keinen Anlass zu neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken und zeigten auch keine auffälligen Muster.²⁰ Das Gleiche gilt für eine Evaluation von VAERS-Daten (2009–2017) zur Sicherheit des bivalenten HPV-Impfstoffs.²¹ In Dänemark kam es 2014 zu einem dramatischen Abfall der HPV-Impfrate nach erfolgreicher Einführung der Impfung im Jahr 2009.²² Vor 2014 lag die Impfrate für Mädchen, die zwischen 1998 und 2000 geboren worden waren, bei 90 Prozent. Diese sank für Mädchen, die 2003 geboren wurden, auf 54 Prozent ab. Der starke Rückgang folgte der negativen Berichterstattung in den Medien in Dänemark ab 2013, nachdem vermehrt unerwünschte Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung, darunter mehrere Verdachtsfälle von CRPS und POTS (siehe oben), an die dänische Behörde gemeldet worden waren. Inzwischen steigt die Impfrate wieder an.

In Japan wurde die Empfehlung für die HPV-Impfung vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt im Zuge der gesteigerten Medienaufmerksamkeit und Berichterstattung über vermeintliche Fälle eines CRPS nach Impfung im Juni 2013 ausgesetzt, obwohl der Impfstoff weiterhin zugelassen war.²³ Ende 2013 war die Impfrate bei Mädchen im für die Impfung zugelassenen Alter in Sakai, Osaka, von vormals (2011 und 2012) 70 bis 80 Prozent auf nur noch 3,9 Prozent gefallen und bis 2014 in Sapporo, Hokkaido, auf 0,6 Prozent.²⁴

Die inadäquate Berichterstattung über Impfungen kann zur Verunsicherung der Bevölkerung führen und die Impfrate negativ beeinflussen. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 4.509 Frauen neu am Zervixkarzinom, damit lag die altersstandardisierte Inzidenzrate des Zervixkarzinoms bei 9,1 pro 100.000 Einwohner.²⁵ Etwa 50.000 Frauen pro Jahr müssen sich einem operativen Eingriff (Konisation) zur Therapie einer HPV-bedingten Krebsvorstufe unterziehen.²⁶ Im Jahr 2014 starben 1.506 Frauen an Gebärmutterhalskrebs²⁵; damit lag die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate (Mortalitätsrate) bei 2,4 pro 100.000 Einwohner. Querschnittsergebnisse der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) für den Zeitraum 2014–2017 zeigen, dass 42,0 Prozent (95 %-KI: 39,1–45,1 %) der Mädchen bis zum Alter von 17 Jahren in Deutschland mindestens eine HPV-Impfung erhalten haben und lediglich 31,4 Prozent (95 %-KI: 28,9–33,9 %) vollständig gegen HPV geimpft sind.²⁷ Damit wird das präventive Potenzial der HPV-Impfung nicht optimal ausgeschöpft²⁷ und auch die für eine Herdenprotektion (Schutz nicht geimpfter Individuen vor einer impfpräventablen Krankheit in einer Gruppe von geimpften Personen) erforderliche HPV-Impfrate von 80 Prozent²⁸ wird bei Weitem nicht erreicht. Dabei zeigen Modellierungen, dass die HPV-Impfung von Mädchen und jungen Frauen sowie die neu von der STIKO empfohlene HPV-Impfung von Jungen zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren bei beiden Geschlechtern führen können.²⁹

Die wissenschaftliche Datenlage zeigt, dass der Nutzen der HPV-Impfung die Risiken deutlich übersteigt.³⁰ In einer in Cincinnati im US-Bundesstaat Ohio, USA, durchgeführten Studie wurden in den Jahren 2016 und 2017, d. h. mehr als zehn Jahre nach Einführung der HPV-Impfung, in denen die Impfrate von 0 Prozent auf 84,3 Prozent angestiegen war, 6,7 Prozent der 13- bis 26-jährigen geimpften Mädchen und jungen Frauen positiv auf HPV-Typen getestet, die vom tetravalenten Impfstoff abgedeckt werden.³¹ In den Jahren 2006 und 2007 wurden noch 35 Prozent der geimpften jungen Frauen positiv auf HPV getestet, das entspricht einem Rückgang um 80,9 Prozent. Im gleichen Zeitraum sank die Rate der positiv auf HPV getesteten, nicht geimpften jungen Frauen von 32,4 Prozent auf 19,4 Prozent. Der Rückgang um 40 Prozent kann möglicherweise der Herdenprotektion zugeschrieben werden.

Unsachliche Kritik, die zu einem Vertrauensverlust und Rückgang der Impfrate führt, kann schwere gesundheitliche Konsequenzen haben, nämlich ein höheres Risiko für Zervixkarzinom. In einer nach der

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. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 1/2014
4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 1/2017
5. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2001;108(6):E112
6. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398-13404
7. www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html
8. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-1206
9. 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

Rücknahme der Empfehlung für die HPV-Impfung in Japan durchgeführten Kohortenstudie mit 22.743 Studienteilnehmerinnen im Alter von 20 bis 29 Jahren hatten geimpfte Frauen ein um 69 Prozent geringeres Risiko für eine Vorstufe des Zervixkarzinoms (CIN2+) als nicht geimpfte Frauen (relatives Risiko 0,31; 95%-KI: 0,11–0,83; p=0,013).³²

Abschließend sollte erwähnt werden, dass weder in Deutschland noch in einem anderen Land außer Dänemark und Japan Signale für CRPS und POTS detektiert wurden. Zum Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und bestimmten seltenen immunvermittelten Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen wurden große Beobachtungsstudien durchgeführt. Zusammenfassend weist der aktuelle Forschungsstand auf ein positives Sicherheitsprofil bei weiblichen wie männlichen Impfungen hin.

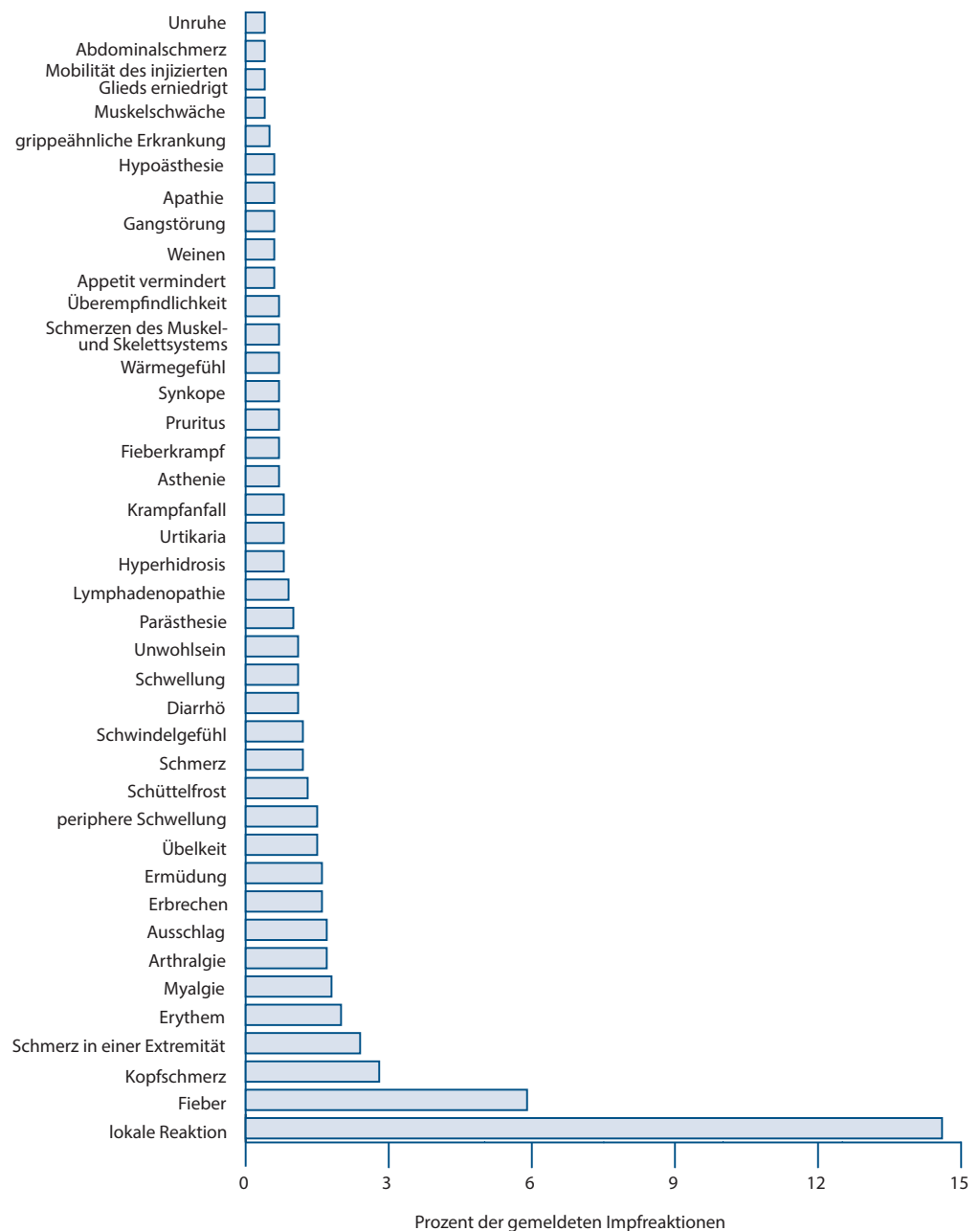


Abbildung 3:
Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2017

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

11. Oberle et al.: Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 3/2018

12. European Medicines Agency (2015): EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002365.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1, zuletzt geprüft am 05.09.2018.

13. European Medicines Agency (2015): HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. Reports after HPV vaccination consistent with what would be expected in this age group. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf, zuletzt aktualisiert am 20.11.2015, zuletzt geprüft am 11.10.2018.

14. Huygen F et al.: Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome. An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. EBioMedicine. 2015;2(9):1114-1121

15. Cramon C et al.: Possible adverse effects of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Region of Southern Denmark. A retrospective, descriptive cohort study. Dan Med J. 2017;64(7). pii: A5398

16. Chandler RE et al.: Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine. A Cluster Analysis of Reports in VigiBase®. Drug Saf. 2017;40(1):81-90

17. Arana J et al.: Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. J Adolesc Health. 2017;61(5):577-582

18. WHO www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/june_2017/en

19. Skufca J et al.: The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination. A nationwide register-based cohort study in Finland. Vaccine. 2018;36(39):5926-5933

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Im Jahr 2017 wurden dem PEI insgesamt 11.844 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 3 dargestellt. Insgesamt wurden 1.216 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 und Lokalreaktionen berichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2017 wurden 4.027 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.673) ist ein Anstieg der Zahl der Verdachtsfallmeldungen zu 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 2017 nicht.

20. Arana JE et al.: Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015; Vaccine. 2018;36(13):1781-1788

21. Suragh TA et al.: Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017; Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2928-2932

22. Suppli CH et al.: Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark – the association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination. BMC Public Health. 2018 Dec 10;18(1):1360

23. Larson HJ et al.: Tracking the global spread of vaccine sentiments: the global response to Japan's suspension of its HPV vaccine recommendation. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2543-2550

24. Ueda Y et al.: Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol. 2015;212:405-406

25. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2019; Online verfügbar: www.gekid.de, abgerufen am 05.03.2019

26. Müller H: Effekte des Screenings auf Zervix-Karzinom in Deutschland: Häufigkeit und Verteilung von Konisationen. 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 18. GAA-Jahrestagung 20.-22.10.2011. German Medical Science GMS Publishing House, Köln 2011

27. Poethko-Müller C et al.: Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) von Mädchen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring. 2018;3(4):86-93

28. Brisson M et al.: Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papilloma-virus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health. 2016;1(1):e8-e17

29. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für

Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Epidemiologisches Bulletin 26/2018; www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/26/Art_01.html?nn=2375548

30. Oberle D et al.: Impfkomplicationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. Bundesgesundheitsbl. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02913-1>

31. Spinner et al.: Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. Pediatrics. 2019;143(2):pii:e20181902

32. Konno R et al.: Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. Vaccine. 2018;36(52):7913-7915