

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2013

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Sicherheit und Qualität der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung mit Methylphenidat	03
Sicherheit von Masernimpfstoffen	12
Kein Risikosignal für das Auftreten eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) nach HPV-Impfung in Deutschland	15

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Nebenwirkungsmeldungen durch Verbraucher – Auswertung der Testphase des Internetportals	18
Meldung von Verdachtsfällen von Verbrauchern mittels Smartphone beziehungsweise Tablet-PC	24

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	25
-----------------------------	----

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	27
--	----

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 und www.pei.de.

// Sicherheit von Masernimpfstoffen //

H. MEYER

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Immer wieder kommt es in Deutschland zu Masernausbrüchen. Einer der Gründe für die unzureichende Durchimpfungsrate ist die Angst vor unerwünschten Wirkungen und schweren Impfkomplicationen. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat aus aktuellem Anlass alle Verdachtsfallberichte über Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit monovalenten und kombinierten Masernimpfstoffen, die aus Deutschland in den Jahren 2001 bis 2012 gemeldet wurden, zusammengefasst, bewertet und in der Ausgabe 9/2013 der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz veröffentlicht.¹

Entsprechend der Ziele der WHO sollten die Masern bereits bis 2010 in Europa ausgerottet sein. Das ist nicht gelungen und auch der neue Termin – 2015 – ist gefährdet. Um das Masernvirus auszurotten, sind weltweit hohe Durchimpfungsraten von über 95 Prozent notwendig. Gemäß den Durchimpfungsdaten, die der WHO gemeldet wurden, erhielten zwischen den Jahren 2000 und 2010 annähernd fünf Millionen Kinder in der EU in der Altersgruppe von zwei bis zwölf Jahren keine Masern-Mumps-Röteln-Impfung.² Eine kürzlich veröffentlichte bundesweite Studie zeigt, dass nur 37 Prozent aller Kleinkinder in Deutschland entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zeitgerecht und zweifach gegen Masern vor Vollendung des zweiten Lebensjahres geimpft sind. Weil neben Kleinkindern besonders häufig auch Jugendliche und junge Erwachsene an Masern erkranken, empfiehlt die STIKO für alle nach 1970 Geborenen die Masernimpfung, sofern sie ungeimpft sind, ihr Impfstatus unklar ist oder sie nur einmal in der Kindheit geimpft wurden.³ Bei vor 1970 Geborenen wird davon ausgegangen, dass die meisten die Masern durchgemacht haben. Ab 1973 wurde durch die STIKO die Einfachimpfung, ab 1991 die Zweifachimpfung empfohlen.

KOMPLIKATIONEN DURCH MASERNINFEKTIONEN

Komplicationen durch Maserninfektionen sind keine Seltenheit. So werden in industrialisierten Ländern beispielsweise bei ein bis sechs Prozent der maserninfizierten Patienten Pneumonien und bei 0,1 Prozent Enzephalitiden beobachtet. Tödliche Verläufe sind bekannt. Gefürchtet ist zudem die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), eine degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich durchschnittlich sechs bis acht Jahre nach einer Maserninfektion manifestiert und stets eine infauste Prognose hat.⁴ Im Juli 2013 erschienene epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die SSPE häufiger auftreten könnte als bisher angenommen.⁵

VERTRAUEN IN IMPFUNGEN ERHÖHEN

Die zurzeit in Deutschland zugelassenen Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffe sind auf den Internetseiten des PEI unter www.pei.de/impfstoffe verzeichnet.

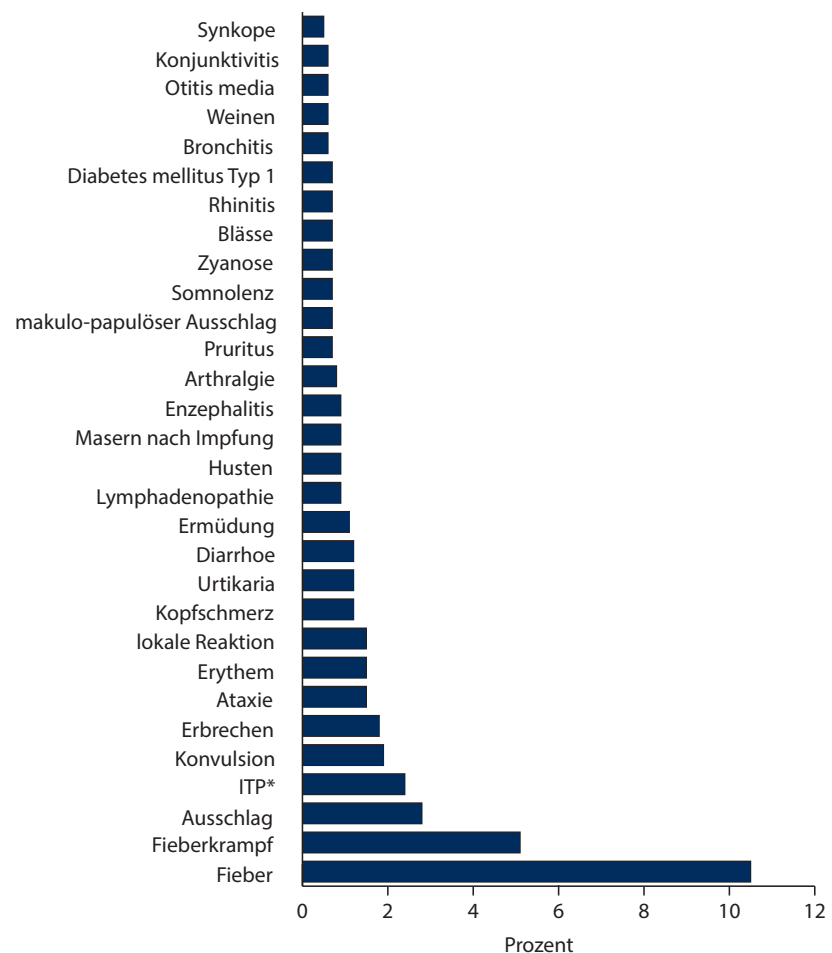
Eine wichtige Voraussetzung, um das Vertrauen in Impfungen und die Impfbereitschaft zu erhöhen, ist eine möglichst hohe Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz von Impfstoffen. Das Paul-Ehrlich-Institut veröffentlicht jährlich in der ersten Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit (Märzausgabe) einen Bericht zu den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen aller Impfstoffe aus dem vorletzten Jahr sowie eine Liste der Kausalitätsbewertungen des PEI.⁶

Anlässlich wiederkehrender Masernausbrüche und Diskussionen um die Impfskepsis in Deutschland hat das Paul-Ehrlich-Institut außerdem eine Auswertung aller seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen vorgenommen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen gemeldet wurden.

AUSWERTUNG VON VERDACHTSFÄLLEN ZU MASERNIMPFUNGEN

In die Auswertung wurden alle Verdachtsfälle einer Impfkomplication oder einer Nebenwirkung nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen einbezogen, die dem PEI im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 gemeldet wurden.

Neben der medizinischen Bewertung jedes einzelnen Falles werden im PEI zusätzlich quantitative Methoden zur Signaldetektion eingesetzt (Disproportionalitätsanalyse, Beschreibung siehe Bulletin 1/2012, S. 17 ff.).



*idiopathische thrombozytopenische Purpura

Abbildung:
Verteilung der gemeldeten Reaktionen nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen

(in Prozent der gemeldeten Reaktionen n=5.297)

Die Daten zur altersstratifizierten Disproportionalitätsanalyse sind der Originalpublikation zu entnehmen.¹

REFERENZEN

1. Mentzer D et al.: Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2013;56(9):1253-1259
2. Carillo-Santistevé P et al.: Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):50-56
3. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch-Institut. 2013;25:240
4. Strebel PM et al.: Measles vaccine. In: Plotkin SA et al. (Hrsg): Vaccines. 352-387. Elsevier Saunders 2013
5. Schönberger K et al.: Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A Risk Estimation. PLoS One. 2013 Jul 9;8(7):e68909. doi: 10.1371/journal.pone.0068909
6. www.pei.de/bulletin-sicherheit
7. Patja A et al.: Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during fourteen-year prospective follow-up. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(12):1127-1134

In den zwölf Jahren von 2001 bis einschließlich 2012 wurden dem PEI insgesamt 1.696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit 5.297 Reaktionen nach Impfung mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen von verschiedenen Quellen gemeldet (Zulassungsinhaber, Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der Apotheker, Angehörige von Gesundheitsberufen, Gesundheitsämter, Patienten). Bei 14,1 Prozent der gemeldeten Fälle wurden zusätzlich zu den masernhaltigen Impfstoffen weitere Impfstoffe verabreicht. 76,7 Prozent der Meldungen waren schwerwiegend. Die Mehrzahl der Meldungen (56,6 %) bezog sich auf Kinder, die jünger als zwei Jahre waren.

Aus der Anzahl der vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfdosen, die näherungsweise der Anzahl verimpfter Dosen entspricht, errechnet sich eine mittlere Melderate in den zwölf Jahren von 5,7 Fallmeldungen auf 100.000 freigegebene Impfdosen eines monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffs. Bei 53,7 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle kam es zu einer vollständigen Restitution der Gesundheit. Bei 16 Prozent wurde der Allgemeinzustand der geimpften Personen als noch nicht wiederhergestellt, bei 2,7 Prozent als gebessert und bei 23,3 Prozent als nicht bekannt angegeben. Bei 3,4 Prozent der geimpften Personen wurde im Zusammenhang mit der Impfung ein bleibender Schaden mitgeteilt und bei 0,9 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle wurde ein tödlicher Ausgang berichtet.

Eine Übersicht der Meldungen an das PEI sowie über die Kausalitätsbewertung und Signaldetektion ist in der Originalpublikation einzusehen.¹

Die 30 am häufigsten gemeldeten Impfreaktionen nach Anwendung der monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffe beziehen sich vorwiegend auf bekannte, in den Fachinformationen genannte Nebenwirkungen wie Fieber, Fieberkrampf, idiopathische Thrombozytopenie, Ausschlag, Impfmasern und Lokalreaktion (Abbildung Seite 13).

Eine Disproportionalitätsanalyse der Fallberichte ergab keinen Hinweis auf ein neues, bisher nicht bekanntes Sicherheitssignal.

In den zwölf Jahren von 2001 bis 2012 hat das PEI 15 Berichte über Verdachtsfälle mit einem tödlichen Ausgang erhalten. In keiner dieser 15 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „gesichert“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ bewertet. Fünf Meldungen beziehen sich auf plötzliche ungeklärte Todesfälle, bei denen auch im Rahmen einer Autopsie keine eindeutige Todesursache festgestellt werden konnte. Die geringe Zahl der Meldungen von Todesfällen ohne autopsisch erkennbare Ursache im zeitlichen Zusammenhang mit monovalenten oder kombinierten Masernimpfstoffen innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwölf Jahren spricht vor dem Hintergrund der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse über den plötzlichen Tod bei Kindern und jungen Erwachsenen für ein koinzidentes Geschehen.

FAZIT

Die Analyse der Spontanerfassungsdaten der Jahre 2001 bis 2012 aus Deutschland zu masernhaltigen Impfstoffen zeigt kein neues Risikosignal auf. Die Daten des PEI sind im Einklang mit den Ergebnissen einer prospektiven Untersuchung aus Finnland, in der die Daten eines aktiven Nebenwirkungserfassungssystems für den Zeitraum 1982 bis 1996 analysiert wurden.⁷ Aus den Spontanerfassungsdaten und der medizinischen Literatur ergibt sich vor dem Hintergrund der schweren Komplikationen der Wildvirusinfektionen keine Änderung der positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der monovalenten und kombinierten Masernimpfstoffe.