

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2017

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen	03
Gadoliniumhaltige Kontrastmittel – Neueinschätzung des Sicherheitsprofils im Risikobewertungsverfahren aufgrund von Ablagerungen im Gewebe	12
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015	17

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Vaccine Safety Net der WHO – PEI-Website unter den weltweit zuverlässigen Internetadressen zur Sicherheit von Impfstoffen gelistet	26
--	----

## FORSCHUNG

Forschung im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	29
--	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	33
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	35
--	----

### 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 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. 3 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](mailto:Christian.Behles@bfarm.de)  
Dr. Walburga Lütkehermölle,  
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI  
Tel.: +49-(0)6103-77-1093  
E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Karin Weisser, 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](mailto:presse@bfarm.de)

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen ([www.bfarm.de/bulletin](http://www.bfarm.de/bulletin) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)) oder unter [presse@bfarm.de](mailto: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](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto: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 der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet.

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](http://www.bfarm.de/uaw-meldebogen) [www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impfleckungen 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 2015 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/ Impfkomplicationen vorgestellt.

### MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflicht gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer Nebenwirkung (synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflicht bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldepflicht für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht existiert, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:  
Meldepflichtungen von  
Verdachtsfällen von Neben-  
wirkungen und Impf-  
komplifikationen

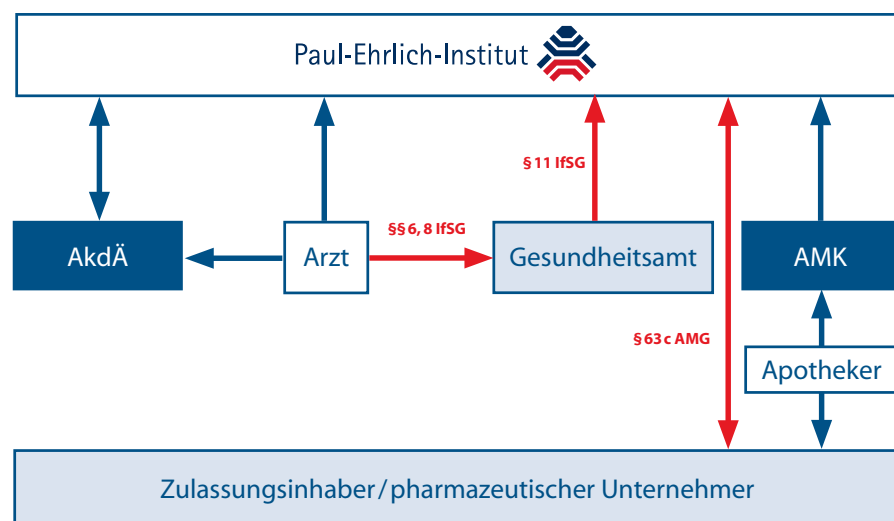
rot: gesetzliche  
Meldepflichtungen

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 2015 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza- A/ H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2015 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Das PEI bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen nach den Kriterien der WHO<sup>1,2</sup> (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.

## AUSWERTUNG

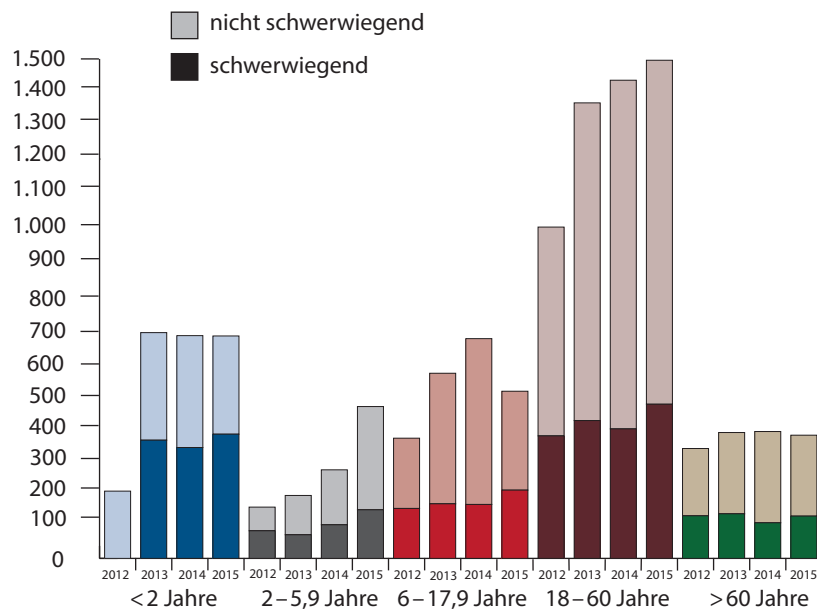
**Tabelle 1:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplikationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2015**

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung  
\*\* 427 Fälle ohne Angaben zum Alter

Im Jahr 2015 erhielt das PEI insgesamt 3.919 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 535 (13,7%) Meldungen das Impfdatum und bei 668 (17,1%) Meldungen das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2015 lagen. Bei 832 (21,2%) Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Bei 426 (10,9%) 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)**	3.919	1.496	370	668	465	502
schwerwiegende Fälle	1.369 (34,9%)	463 (30,9%)	127 (34,3%)	373 (55,8%)	146 (32,0%)	205 (40,8%)
weiblich	58,2%	65,4%	64,6%	44,5%	37,9%	69,3%
männlich	37,6%	33,0%	33,0%	52,2%	48,7%	29,3%
Geschlecht unbekannt	4,3%	1,5%	2,4%	3,3%	13,4%	1,4%
Todesfälle	18 (0,5%)	1 (0,1%)	4 (1,1%)	8 (1,2%)	3 (0,7%)	2 (0,4%)
bleibender Schaden	58 (1,5%)	22 (1,5%)	0	14 (2,1%)	9 (2,0%)	12 (2,4%)
Allgemeinzustand verbessert*	170 (4,3%)	67 (4,5%)	33 (8,9%)	17 (2,5%)	22 (4,8%)	23 (4,6%)
wiederhergestellt	1.683 (42,9%)	569 (38%)	133 (35,9%)	391 (58,5%)	208 (45,6%)	240 (47,8%)
nicht wiederhergestellt*	669 (17,1%)	288 (19,3%)	110 (29,7%)	89 (13,4%)	59 (12,9%)	88 (17,5%)
unbekannt	1.321 (33,7%)	549 (36,6%)	90 (24,4%)	149 (22,3%)	155 (34,0%)	137 (27,3%)

**Abbildung 2:**  
Anzahl der gemeldeten  
schwerwiegenden und nicht  
schwerwiegenden  
Verdachtsfälle in den  
Jahren 2012 bis 2015



30 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen A/S03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon betrafen elf Meldungen nicht schwerwiegende und 19 schwerwiegende Verdachtsfälle. Ein Verdachtsfall einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung/Impfkomplikation wurde nach Impfung mit dem pandemischen Ganzzell-Grippeimpfstoff berichtet. Im Jahr 2015 stiegen die Verdachtsfallmeldungen gegenüber dem Vorjahr leicht an, wobei sich in den einzelnen Altersgruppen kein durchgehender Trend fand (Abbildung 2).



**MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN**

411 der 3.919 Meldungen (10,5%) wurden über die Gesundheitsämter entsprechend der Vorgaben des IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 1.094 Meldungen (27,9%) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 382 (9,8%) erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 63 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (1,6%). Die Hälfte der Meldungen erhielt das PEI, wie auch in den Jahren zuvor, durch die Zulassungsinhaber.

**Abbildung 3:**  
Zahl der im Jahr 2015 erfolgten Verdachtsmeldungen von  
Impfkomplikationen durch Gesundheitsbehörden  
(n = 411)

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

Das PEI erhielt 18 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um elf Kinder im Alter von zwei Monaten bis 16 Jahren und vier Erwachsene im Alter von 68 und 73 Jahren. Drei Meldungen enthielten keine Angabe zum Alter der geimpften Person. Gemäß der Fallbeschreibung handelte es sich in einem Fall um eine erwachsene Person und in zwei Fällen um Kinder.

In 14 Fällen war kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der/den Impfung/en und der berichteten Todesursache festzustellen.

In vier Fällen konnte wegen fehlender Informationen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden. Darunter war eine Meldung über einen 28 Monate alten Jungen, der 17 Tage nach einer Meningokokken-B-Impfung verstarb. Es handelt sich hierbei um eine Onlinemeldung, die nicht verifiziert werden konnte. Weiterhin wurde ein Fall berichtet, in dem eine erwachsene Person (ohne nähere Angaben zum Alter) zu einem unbekanntem Zeitpunkt nach einer FSME-Impfung an den Folgen einer multiplen Sklerose verstarb. Genaue Angaben zur Todesursache, Diagnose und Krankengeschichte liegen nicht vor. Weiterhin wurde der Fall eines 73-jährigen Mannes berichtet, bei dem sieben Tage nach einer Pneumokokkenimpfung (Prevenar 13®) ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) diagnostiziert wurde und der zu einem unbekanntem Zeitpunkt nach der Impfung verstarb. Trotz wiederholter Nachfragen konnten keine weiteren Informationen ermittelt werden. Der vierte Verdachtsfall betraf eine 73-jährige Frau, die ca. 40 Minuten nach einer FSME-Impfung in Folge eines plötzlichen Herzstillstandes bei bekanntem Bluthochdruck und bekannter Herzinsuffizienz verstarb.

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

Insgesamt wurden dem PEI 58 Fälle (35 Kinder und Jugendliche von zwei Monaten bis 16 Jahren und 22 Erwachsene zwischen 19 und 57 Jahren und ein Verdachtsfall ohne Angabe zum Alter der Person) mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet:

- Sechs Fälle eines sterilen Abszesses mit Abheilung unter Narbenbildung sind kausal auf die Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib) zurückzuführen.
- Im Jahr 2015 wurden dem PEI zehn Fälle einer Narkolepsie bei Jugendlichen (im Alter von zehn bis 16 Jahren) und bei Erwachsenen (im Alter von 19, 32 und 42 Jahren) berichtet. Vier Fälle wurden im Zusammenhang mit dem pandemischen Grippeimpfstoff Pandemrix® gemeldet. Über eine Assoziation zwischen Narkolepsie und Impfung mit Pandemrix® wurde in mehreren Studien einschließlich der in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie berichtet.<sup>3</sup> In einem weiteren Fall wurden Symptome der Narkolepsie fünf Tage nach der dritten HPV-Impfung festgestellt. Einen Zusammenhang mit der Impfung sieht das PEI nicht. Fünf Meldungen einer Narkolepsie bezogen sich auf eine FSME-Impfung bei zwei Erwachsenen und drei Jugendlichen im Alter von zwölf bis 16 Jahren. Erste Symptome der Erkrankung wurden bei den Patienten allerdings bereits in den Jahren 2008 (n=1 Fall), 2011 (n=1 Fall), 2013 (n=2 Fälle) und 2014 (n=1 Fall) berichtet. Vier Meldungen kamen von Ärzten, die auch an der deutschlandweiten Narkolepsiestudie teilnahmen. Insgesamt sind dem PEI von 2001 bis Ende 2015 zwei weitere Berichte einer Narkolepsie nach FSME-Impfungen gemeldet worden (erste Symptome 2005 und 2008). In der EudraVigilance-Datenbank der EMA gibt es aus keinem anderen Land Meldungen einer Narkolepsie zu den in Deutschland zugelassenen FSME-Impfstoffen. Das PEI geht daher nicht von einem Risikosignal aus. Der leichte Anstieg der Meldungen einer Narkolepsie nach FSME-Impfung lässt sich aus Sicht des PEI mit einer erhöhten Aufmerksamkeit der meldenden Ärzte erklären. Einen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung gibt es nicht.

- Bei zwei Kindern, jeweils drei Monate alt, wurde drei beziehungsweise vier Wochen nach einer Rotavirusimpfung eine Darminvagination diagnostiziert, die durch eine operative Entfernung des Invaginats behandelt werden konnte. 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.<sup>4</sup>

Darüber hinaus hat das PEI in 28 Meldungen das berichtete unerwünschte Ereignis als nicht vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung bewertet, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten vorlagen, die das unerwünschte Ereignis erklären, wie z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Erwähnenswerte unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung werden kurz dargestellt:

- Bei vier Verdachtsfällen wurde bei den geimpften Kindern im Alter von acht Monaten und vier Jahren eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung (je einmal Sechsfachimpfung, Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung, MMRV-Impfung und eine Impfung in Kombination aus Pocken/Tuberkulose/Diphtherie/Tetanus/Pertussis/Polio) berichtet.
- Bei einem 26-jährigen Mann und fünf Kindern im Alter von zwölf Monaten bis zwölf Jahren wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung ein Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert. Dreimal betraf es eine FSME-Impfung, einmal handelte es sich um eine Sechsfach- und Meningokokken-C-Impfung und zweimal um eine Fünffachimpfung. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Impfungen und Typ-1-Diabetes wurde bisher in unterschiedlichsten Studien nicht festgestellt.
- Bei acht Personen (eine Person im Alter von 16 Jahren, vier Erwachsene im Alter von 41 bis 55 Jahren sowie zwei Erwachsene ohne genaue Altersangabe und ein Verdachtsfall ohne Angabe zum Alter der Person) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen eine multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. In zwei gemeldeten Fällen wurde gegen HPV, in zwei Fällen gegen HBV geimpft, je einmal handelte es sich um eine FSME-, HAV/HBV-, HAV-, Diphtherie-/Tetanus-/azelluläre Pertussis-/inaktivierte Polioimpfung. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, HPV-Impfung sowie tetanushaltigen Impfstoffen und dem Entstehen einer MS hin.<sup>5-7</sup> Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den oben genannten Impfstoffen.
- Bei vier geimpften Kindern wurde die Diagnose Autismus gestellt: in einem Fall ein Jahr nach MMR-Impfung, in einem Fall neun Monate nach MMRV-Impfung und in zwei Fällen wurde kein genauer Zeitabstand zwischen der Masern- bzw. MMR-Impfung und dem Zeitpunkt der Diagnose berichtet. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Impfstoffe fälschlicherweise angeschuldigt, mit Autismus assoziiert zu sein. Das PEI hat diese Meldungen zum Anlass genommen, die Evidenz zu diesem Thema zusammenzufassen (siehe unten).

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

### **IMPFUNGEN UND AUTISMUS**

Autismus wird nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und gemäß der „International Classification of Diseases, Version 10“ (ICD-10) den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zugeordnet. Die ICD-10 unterscheidet zwischen frühkindlichem Autismus (ICD-10 F84.0), Asperger-Syndrom (ICD-10 F84.5) und atypischem Autismus (ICD-10 F84.1). Im „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5“ (DSM-5) werden frühkindlicher Autismus, Asperger-Syndrom, atypischer Autismus sowie anderweitig nicht spezifizierte tiefgreifende Entwicklungsstörungen („Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified“, PDD-nos) unter dem Begriff Autismus-Spektrum-Störung (ASD) zusammengefasst.<sup>8</sup> Hinsichtlich der Ätiologie scheinen genetische Faktoren eine große Rolle zu spielen.<sup>9,10</sup> Daneben werden Umwelteinflüsse als auslösende Faktoren diskutiert.<sup>11–13</sup> Das klinische Bild ist charakterisiert durch gestörte soziale Interaktion, beeinträchtigte Kommunikation und Sprache sowie durch wiederholte, stereotype Verhaltensweisen und Interessen.<sup>14</sup>

### Literaturrecherche

Das PEI führte in PubMed eine Literaturrecherche zu epidemiologischen Studien durch, die sich mit dem Thema MMR- beziehungsweise thiomersalhaltige Impfungen und Autismus beschäftigen. Diese ergab sieben Kohortenstudien<sup>15–21</sup>, sechs Fall-Kontroll-Studien<sup>22–27</sup>, zwei „Time-series“-Studien<sup>28,29</sup> sowie zwei „Self-Controlled-Case-Series“ (SCCS)-Studien<sup>30,31</sup>. Keine der Arbeiten lieferte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus beziehungsweise ASD nach Immunisierung mit MMR- beziehungsweise thiomersalhaltigen Impfstoffen. Letztere sind heute nicht mehr auf dem deutschen Markt.

Des Weiteren führte das PEI für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien jeweils eine „Random-effects“-Metaanalyse durch, um die Resultate der einzelnen Studien zu jeweils einem gemeinsamen Schätzer zusammenzufassen.

In die Metaanalyse der Kohortenstudien wurden sechs der sieben oben genannten Originalarbeiten einbezogen (Tabelle 2). Die Arbeit von Fombonne et al.<sup>15</sup> wurde wegen ihres besonderen, nicht mit den anderen Studien vergleichbaren Designs ausgeschlossen. Für die Immunisierung mit MMR-Impfstoffen wurde ein Odds Ratio (OR) für Autismus bzw. ASD von 0,89 (95 %-Konfidenzintervall, KI: 0,76–1,05;  $p=0,16$ ; Heterogenität:  $Q=2,78$ ,  $df=3$ ,  $p=0,43$ ,  $I^2<0,01$ , Kennwert für das Ausmaß von Heterogenität) als gemeinsamer Schätzer berechnet und für thiomersalhaltige Impfstoffe ein OR von 1,00 (95 %-KI: 0,94–1,07;  $p=0,99$ ; Heterogenität:  $Q=1,71$ ,  $df=3$ ,  $p=0,64$ ,  $I^2<0,01$ ; Tabelle 2). Damit ergaben sich aus Kohortenstudien keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen.

In der Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien wurden alle sechs Studien<sup>22–27</sup> berücksichtigt. Für die Immunisierung mit MMR-Impfstoffen wurde ein OR für Autismus bzw. ASD von 0,91 (95 %-KI: 0,76–1,08;  $p=0,28$ ; Heterogenität:  $Q=3,32$ ,  $df=4$ ,  $p=0,51$ ;  $I^2<0,01$ ) als gemeinsamer Schätzer berechnet und für thiomersalhaltige Impfstoffe ein OR von 0,96 (95 %-KI: 0,94–0,99,  $p<0,01$ ; Heterogenität: 0,89,  $df=2$ ,  $p=0,64$ ;  $I^2<0,01$ ; Tabelle 3). Auch für Fall-Kontroll-Studien ergaben sich somit keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von thiomersalhaltigen Impfstoffen.

Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen stehen im Einklang mit einem Cochrane-Review zu Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln bei Kindern<sup>32</sup> sowie einem weiteren systematischen Review zu Impfungen und Autismus.<sup>33</sup>

### DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN



Impfstoff- typ	Studie	Diagnose	Schätzer für jede Studie			
			Odds Ratio	95%-KI		p-Wert
				unten	oben	
MMR	Madsen <sup>16</sup> , Dänemark 2002	Autismus	0,92	0,68	1,24	0,59
	Madsen <sup>16</sup> , Dänemark 2002	ASD	0,83	0,65	1,06	0,14
	Uchiyama <sup>20</sup> , Japan 2007	ASD	0,62	0,32	1,20	0,16
	Jain <sup>21</sup> , USA 2015	ASD	1,09	0,77	1,55	0,63
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,89</b>	<b>0,76</b>	<b>1,05</b>	<b>0,16</b>
thiomersal- haltig	Hviid <sup>17</sup> , Dänemark 2003	Autismus	0,85	0,60	1,20	0,36
	Hviid <sup>17</sup> , Dänemark 2003	ASD	1,12	0,88	1,43	0,36
	Verstraeten <sup>18</sup> , USA 2003	Autismus	1,00	0,92	1,09	1,00
	Andrews <sup>19</sup> , UK 2004	Autismus	0,99	0,88	1,12	0,87
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	<b>1,07</b>	<b>0,99</b>

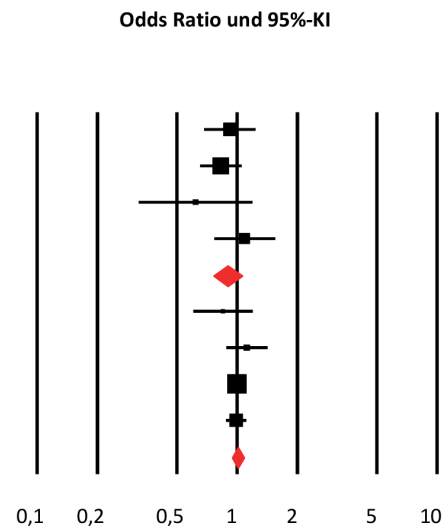


Tabelle 2:

Metaanalyse von Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen der Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen (ASD)

Impfstoff- typ	Studie	Diagnose	Schätzer für jede Studie			
			Odds Ratio	95%-KI		p-Wert
				unten	oben	
MMR	DeStefano <sup>22</sup> , USA 2004	Autismus	0,99	0,63	1,55	0,97
	Mrozek-Budzyn <sup>23</sup> , 2010	ASD	0,42	0,15	1,17	0,10
	Smeeth <sup>25</sup> , UK/Polen 2004	ASD	0,86	0,68	1,09	0,21
	Uno <sup>26</sup> , Japan 2012	ASD	1,10	0,64	1,90	0,73
	Uno <sup>27</sup> , Japan 2015	ASD	1,04	0,65	1,67	0,87
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,91</b>	<b>0,76</b>	<b>1,08</b>	<b>0,28</b>
thiomersal- haltig	Price <sup>24</sup> , USA 2010	ASD	0,97	0,94	1,00	0,04
	Price <sup>24</sup> , USA 2010	Autismus	0,96	0,93	1,00	0,03
	Uno <sup>27</sup> , Japan 2015	ASD	0,84	0,63	1,13	0,25
	<b>gemeinsamer Schätzer</b>		<b>0,96</b>	<b>0,94</b>	<b>0,99</b>	<b>&lt;0,01</b>

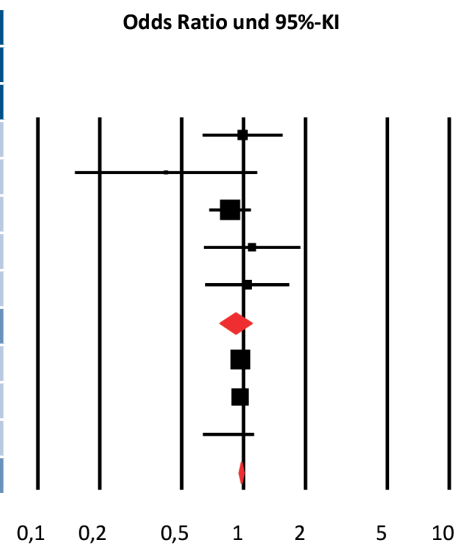
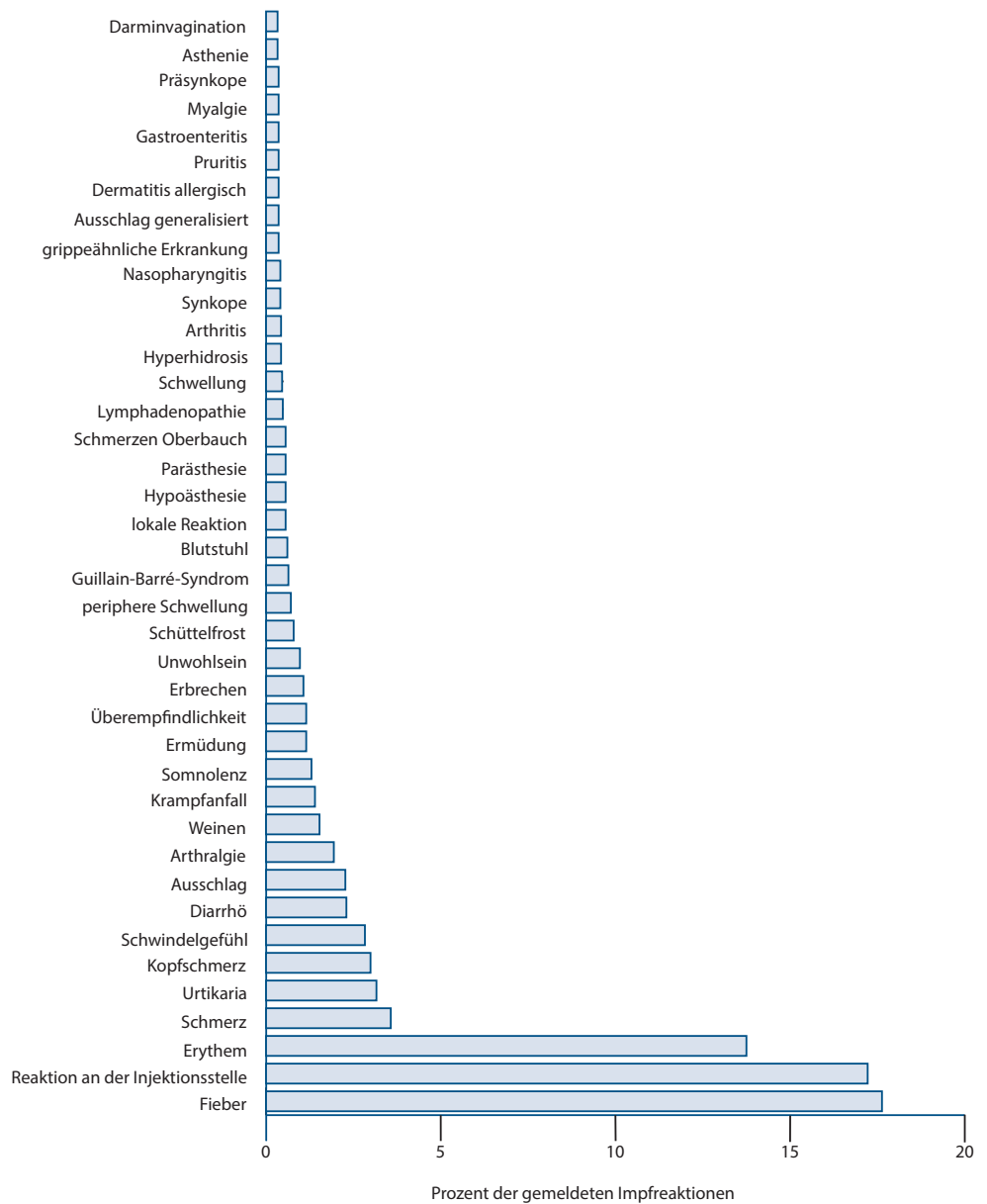


Tabelle 3:

Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen der Immunisierung mit Masern-Mumps-Röteln- bzw. thiomersalhaltigen Impfstoffen und Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen (ASD)

Im Jahr 2015 wurden dem PEI insgesamt 11.779 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. Insgesamt wurden 1.219 verschiedene Reaktionen gemeldet, wobei fast die Hälfte dieser Reaktionen nur ein einziges Mal gemeldet wurde. 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.



**Abbildung 4:**  
Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen im Berichtszeitraum 2015

## 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](http://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. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html)
4. [www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html](http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/forschung/invagination-studie/invagination-studie-node.html)
5. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-1206
6. 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
7. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol*. 2003;60(4):504-509
8. Freitag C: Autismus-Spektrum Störung nach DSM-5. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2014; 42:185-192
9. Muhle R et al.: The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-486
10. Santangelo SL et al.: What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(2):71-92
11. Moy SS et al.: Advances in behavioral genetics: mouse models of autism. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):4-26
12. Rybakowski F et al.: Znaczenie czynników genetycznych oraz przed- i okoloporodowych w etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu – wskazania do konsultacji genetycznej. *Psychiatria polska*. 2016;50(3):543-554

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2015 wurden 3.919 Verdachtsfälle einer Impfkomplication gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr (3.720) ist ein leichter 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 und direkt durch die Fachkreise. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

Ein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe ergab sich im Jahr 2015 nicht.

Vereinzelte Meldungen eines Autismus nach Kinderimpfstoffen nahm das PEI zum Anlass, eine Literaturrecherche in der Literaturdatenbank Pubmed sowie Metaanalysen von Studien zum Thema Autismus und Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) durchzuführen. Die Studien ergaben insgesamt keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Autismus bzw. ASD nach Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln oder bei Verwendung von Kinderimpfstoffen, die Thiomersal als Konservierungsmittel enthalten hatten. Thiomersalhaltige Impfstoffe werden seit Jahren nicht mehr in Deutschland verwendet.

13. Ergaz Z et al.: Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). *Reprod Toxicol*. 2016;64:116-140

14. Bonnet-Brilhault F: L'autisme: Un trouble neuro-développemental précoce. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2017

15. Fombonne E et al.: No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001;108(4):E58

16. Madsen KM et al.: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The N Engl J Med*. 2002;347(19):1477-1482

17. Hviid A et al.: Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003;290(13):1763-1766

18. Verstraeten T et al.: Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003;112(5):1039-1048

19. Andrews N et al.: Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):584-591

20. Uchiyama T et al.: MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(2):210-217

21. Jain A et al.: Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015;313(15):1534-1540

22. DeStefano F et al.: Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics*. 2004;113(2):259-266

23. Mrozek-Budzyn D et al.: Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):397-400

24. Price CS et al.: Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010;126(4):656-664

25. Smeeth L et al.: MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):963-969

26. Uno Y et al.: The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first

case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012;30(28):4292-4298

27. Uno Y et al.: Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*. 2015;33(21):2511-2516

28. Honda H et al.: No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(6):572-579

29. Fombonne E et al.: Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139-50

30. Taylor B et al.: Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*. 1999;353(9169):2026-2029

31. Makela A et al.: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2002;110(5):957-963

32. Demicheli V et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD004407

33. Taylor LE et al.: Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-3629