

Zusammenfassung der Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen in der Schweiz in den letzten 10 Jahren (2001-2010)

Hintergrund

Die Pharmacovigilance bei Impfstoffen ist wichtiger Bestandteil eines Impfprogramms, damit die Sicherheit neuer Impfstoffe genau überwacht und schnell und angemessen auf Bedenken reagiert werden kann. Seit 1988 sind vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäss Schweizer Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte meldepflichtig. Bis Juni 2001 waren das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Schweizerische Arzneimittelnebenwirkungszentrale (SANZ) gemeinsam dafür zuständig, Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen nach Impfungen (Adverse events following immunization, AEFI) entgegenzunehmen. Es wurden bereits Ergebnisse zur Überwachung der Zeiträume 1988-1990¹ und 1991-2001² veröffentlicht.

Mit der Neuorganisation der Überwachung von AEFI im Jahr 2001 wurde die Verantwortung vollumfänglich dem neu gegründeten Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic übertragen. Damit ist in der Schweiz für die Pharmacovigilance von Impfstoffen die nationale Zulassungsbehörde zuständig, die von der nationalen Gesundheitsbehörde und damit von den Impfeempfehlungen und Impfprogrammen unabhängig ist.

Ein Überblick über das Pharmacovigilance-System in der Schweiz, einschliesslich eines Formulars für die Meldung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen an ein Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, steht im Internet zur Verfügung:
www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Meldung unerwünschter Wirkungen.

Zusammenfassung

Die Zusammenfassung der Meldungen von AEFI der letzten 10 Jahre von 2001 bis 2010 umfasst Daten zu *nicht-pandemischen* Grippeimpfstoffen. Eine eigenständige Evaluation der Überwachung pandemischer Grippeimpfstoffe wurde 2010 veröffentlicht.³ In diesem Bericht bezieht sich der Begriff «alle Impfstoffe» auf alle in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe mit Ausnahme der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009.

Von 2001 bis zum 13. Dezember 2010 (Stichtag zum Jahresende) sind bei Swissmedic insgesamt 1565 Spontanmeldungen mit 4615 AEFI (durchschnittlich 2,9 AEFI pro Meldung) eingegangen. Etwa 35 Millionen Impfstoffdosen wurden in der Schweizer Bevölkerung² im Zeitraum 1991-2001 routinemässig verabreicht, und für den Zeitraum 2001-2010 sind angesichts der Bevölkerungszunahme und der Einführung und Ausdehnung von Impfprogrammen noch höhere Zahlen zu erwarten.

Abbildung 1 zeigt, dass die Zahl der Meldungen pro Jahr bis 2009 im Allgemeinen angestiegen ist. 2009 gingen insgesamt 630 Meldungen ein. 371 davon betrafen die pandemischen Grippeimpfstoffe, womit für diese mehr Meldungen als für alle anderen Impfstoffe zusammen berichtet wurden. 2010 wurden insgesamt 351 Meldungen entgegengenommen, wobei erneut für die pandemischen Grippeimpfstoffe mehr Meldungen erhalten wurden als für alle anderen Impfstoffe zusammen.

Abbildung 2 vergleicht die Zahl der Meldungen für alle Impfstoffe nach verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht in den beiden Zeiträumen 2001-2005 und 2006-2010. Im Allgemeinen stieg die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI bei allen Altersgruppen. So verdoppelte sich namentlich die Zahl der gemeldeten AEFI bei Jugendlichen und Erwachsenen im zweiten Zeitraum infolge der Einführung von Routineimpfungen gegen Hirnhautentzündung und HPV (humane Papillomaviren) bei Jugendlichen. Die Bevölkerungszunahme (um 7,3% in 10 Jahren) kann die erhöhte Zahl der Meldungen nur teilweise erklären. Mitverantwortlich sind umfassendere Impfprogramme durch neu

zugelassene Impfstoffe und Zielgruppen sowie eine erhöhte Bereitschaft von Patienten und medizinischen Fachpersonen, eine vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung zu melden. Im zweiten Zeitraum (2006-2010) betrafen sowohl in der Gruppe der Jugendlichen als auch in jener der Erwachsenen mehr Meldungen Frauen als Männer. Dies hängt wahrscheinlich mit dem ersten Immunisierungsprogramm zusammen, das geschlechtsspezifisch war. Der HPV-Impfstoff wurde in der Schweiz 2007 zugelassen und 2008 ins Schweizer Impfprogramm für Mädchen und junge Frauen (<20 Jahre) aufgenommen und nach individueller Abklärung auch für Frauen bis 26 Jahre angeboten.

Abbildung 3 zeigt die Anzahl Spontanmeldungen von AEFI nach Impfgruppe und Schweregrad. Da keine Daten zur Anzahl verabreichter Dosen der einzelnen Impfgruppen zur Verfügung stehen, zeigt die Abbildung nicht, welche Impfstoffe mit einer höheren Häufigkeit von AEFI (Anzahl pro 100'000 Dosen) verbunden sind. Eine Meldung wird als schwerwiegend («serious») bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betraf, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, eine bleibende oder beträchtliche Schädigung bewirkte, lebensbedrohend war oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte. Eine Meldung wird als medizinisch wichtig («medically important») eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein medizinisch bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen wurden als nicht-schwerwiegend eingestuft (zum Beispiel erwartete oder selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit guter Erholung). Von 1565 Spontanmeldungen betrafen 52,9% nicht-schwerwiegende Ereignisse, 25,2% medizinisch wichtige Ereignisse und 21,9% Ereignisse mit schwerwiegenderen Folgen (z.B. Hospitalisierung).

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die 1565 eingegangenen Meldungen, eingeteilt nach dem Organklassensystem (System Organ Classes, SOC). Die folgenden fünf Organklassen waren am häufigsten von Meldungen bei Impfungen betroffen: Körper als Ganzes, Nervensystem, Beschwerden am Anwendungsort, Haut und Unterhautzellgewebe sowie Gastrointestinaltrakt. Die unerwünschten Wirkungen in der Gruppe «Übrige» sind nicht näher beschrieben. In Tabelle 1 sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen aller Meldungen nach Impfungen aufgeführt: Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit, Muskelschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Gelenkschmerzen, Schwellung. In Tabelle 2 sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen der Meldungen zusammengefasst, die als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuft wurden. Die beiden Tabellen weisen eine ähnliche Verteilung auf, es wurden jedoch mehr neurologische AEFI als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuft.

Von 54 Personen mit Krämpfen nach der Verabreichung verschiedener Impfstoffe erholten sich 40 vollständig oder befanden sich im Genesungsprozess, 7 erholten sich nicht und bei weiteren 7 war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt. In vielen Fällen waren die Krämpfe von Fieber begleitet. Bei 33 Meldungen, die spezifisch «Fieberkrämpfe» bei jüngeren Kindern betrafen, erholten sich 31 Kinder vollständig oder befanden sich im Genesungsprozess, ein Kind erholte sich nicht und bei einem Kind war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt und der Fall konnte nicht weiterverfolgt werden.

37 Meldungen wurden den Lähmungserscheinungen oder Paresen zugeteilt und enthielten durchschnittlich 1,4 AEFI. Bei 18 Personen wurde über Gesichtslähmungen berichtet, bei 14 über Paresen, bei 4 über Hemiparesen, und bei 3 Fällen wurde eine Enzephalitis gemeldet. Von den 37 Personen war bei 24 Personen eine Genesung abgeschlossen oder im Gange, bei 8 Personen gab es keine Genesung und bei 5 Personen war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt. Die als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuften spontanen Berichte mit neurologischen AEFI traten häufiger im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis und die Grippe auf. Innerhalb der 10-Jahres-Periode (nicht in Tabelle 2 dargestellt) gab es 9 Meldungen zum Guillain-Barré-

Syndrom, die spontan nach verschiedenen Impfstoff-Präparaten eingereicht wurden, am häufigsten nach Impfungen gegen die saisonale Grippe (5 Meldungen).

In Abbildung 5 sind die drei häufigsten betroffenen Organklassen nach Impfstoffgruppe dargestellt. Bei einer Exposition während oder vor einer Schwangerschaft werden die Meldungen zur Organklasse der fetalen Erkrankungen (Foetal Disorders) gerechnet. In Abbildung 5 handelte es sich bei den Fällen fetaler Erkrankungen im Zusammenhang mit Röteln-Impfstoffen um 2 Expositionen während der Schwangerschaft, 2 Expositionen vor der Schwangerschaft und 1 Abtreibung. Es wurden keine angeborenen Anomalien nach der Anwendung eines Röteln-Impfstoffs als AEFI gemeldet.

Von 2001 bis 2010 wurden insgesamt 20 Todesfälle gemeldet. Zur Bestimmung der Kausalität bei Todesfällen braucht es sorgfältige Abklärungen. Ein Kausalzusammenhang mit der Impfung kann erst hergestellt werden, wenn eine bestätigte Diagnose und vollständige Abklärungen zur Identifikation anderer möglicher Gründe vorliegen. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung und der Impfung kann deshalb auch rein zufällig sein, da auch ohne Impfung eine bestimmte Wahrscheinlichkeit besteht, dass solche Wirkungen natürlicherweise auftreten. Bei allen Todesfällen werden so viele Informationen wie möglich gesammelt und geprüft. Von den 20 Meldungen wurde nur in einem Fall ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung festgestellt: Ein Kind, dem ein attenuierter lebender BCG-Impfstoff verabreicht worden war, entwickelte eine disseminierte BCG-Infektion, die behandelt wurde, aber tödlich verlief. Es wird vermutet, dass das Kind unter einer seltenen angeborenen Immunschwäche litt, die vor der Impfung nicht bekannt war. Bei drei Meldungen wurde ein «möglicher» Zusammenhang festgestellt, teilweise aufgrund mangelnder Informationen. Ein Kleinkind erkrankte nach der abgeschlossenen Impfreihe gegen *S. pneumoniae* an einer invasiven Streptococcus-pneumoniae-Infektion. Leider konnte der Serotyp des invasiven Streptokokken-Bakteriums nicht in Erfahrung gebracht werden. Es ist nicht bekannt, ob es keine Übereinstimmung mit den Serotypen des Impfstoffs gab, oder ob der Erreger mit dem Impfstoff übereinstimmte, aber die Impfreihe nicht wirksam war. Beim zweiten Fall handelte es sich um ein Mädchen im Teenager-Alter, welches die Impfreihe gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis noch nicht abgeschlossen hatte, zum Zeitpunkt des Zeckenbisses deshalb erst teilweise immunisiert war und mit tödlichem Verlauf an Frühsommer-Meningoenzephalitis erkrankte. Der letzte Fall war ein 75-jähriger gesunder Mann mit einem geringfügigen Herzleiden, der an plötzlichem Herztod verstarb. Bei sechzehn Meldungen ergab die Prüfung einen unwahrscheinlichen Kausalzusammenhang (bei vier Fällen von plötzlichem Kindstod und zwölf weiteren Fällen wurden andere medizinische Ursachen festgestellt, wie diagnostizierte Krebs-, Herz-, Lungenkrankheiten oder neurologische Erkrankungen, Aortenaneurysma oder Suizid).

Im vergangenen Jahrzehnt wurden in der Schweiz verschiedene Signale nach Impfungen untersucht. Die Signale stammten aus der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic und aus internationalen Quellen, z.B. aus Mitteilungen anderer Zulassungsbehörden oder den Zulassungsinhabern. Im Zusammenhang mit der Pharmacovigilance wird ein Signal von Swissmedic definiert als «Verdacht auf ein neues Arzneimittelrisiko oder auf wichtige Aspekte eines bekannten Arzneimittelrisikos», das weiter abgeklärt werden muss und in der Regel risikomindernde Massnahmen erfordert. Dazu gibt es einige bekannte Beispiele. So hatte eine Reihe von Meldungen zu Gesichtslähmungen nach einer nasal verabreichten Grippeimpfung der Saison 2000/01 den Rückruf des Präparats zur Folge. Eine Fall-Kontroll-Studie ergab später epidemiologische Daten, die stark auf einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Präparat deuteten.⁴ Ein weiteres Beispiel war der Rückruf eines hexavalenten Impfstoffs (Tetanus, Diphtherie, Polio, *Haemophilus influenzae*, Pertussis und Hepatitis B) aufgrund einer verminderten Wirksamkeit der Hepatitis-B-Komponente des Präparats. Aufgrund einer beträchtlichen Anzahl neurologischer AEFI im Zusammenhang mit der Frühsommer-Meningoenzephalitis wurden diese Impfstoffe eng überwacht, und die

Kennzeichnung der Präparate in der Schweiz wurde 2009 geändert. In einigen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Qualität Signale festgestellt. Dabei wurde eine Chargennummer im Hinblick auf ein mögliches Qualitätsproblem erneut geprüft und der Zusammenhang zwischen einer bestimmten Impfstoffcharge und einer erhöhten Anzahl von AEFI-Meldungen untersucht.

Schlussfolgerungen

Im Zeitraum 2001-2010 gingen insgesamt 1565 Spontanmeldungen unerwünschter Wirkungen zu (nicht-pandemischen) Impfstoffen ein, was angesichts der Dutzenden von Millionen Impfungen, die in der Schweiz in diesem Zeitraum durchgeführt wurden, einer sehr niedrigen Rate Spontanmeldungen entspricht. Dass beim System der Spontanmeldung immer eine Dunkelziffer nicht erfolgter Meldungen von AEFI besteht, ist ein Thema, das weiterverfolgt werden muss. Swissmedic möchte das Bewusstsein für Meldungen vergrössern, nicht nur mit dem Ziel, dass mehr AEFI gemeldet werden, sondern auch, um die Qualität und Vollständigkeit der Meldungen zu verbessern. Zum Beispiel wurden bereits Massnahmen getroffen, um die Meldung der Chargennummern zu einer vermuteten AEFI zu verbessern und gegebenenfalls Aspekte zur Chargenherstellung und -testung überprüfen zu können. Seit 2010 hat Swissmedic Treffen organisiert, die regelmässig oder bei Bedarf durchgeführt werden, um Pharmacovigilance-Themen innerhalb des Human Medicines Expert Committee (der wissenschaftliche und klinische Beratungsausschuss von Swissmedic) zu diskutieren.

Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit. Impfkomplicationen – Meldungen von zeitlich mit Impfungen assoziierten Symptomen. BAG Bulletin 1993;13:236-43.
2. Schumacher Z, Bourquin C, Heining U. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland – 1991-2001. Vaccine;28(24):4059-64.
3. Swissmedic. Abschlussbericht: Analyse der Datenbank PaniFlow® über vermutete unerwünschte Wirkungen nach Impfungen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in der Schweiz, Juli 2010. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01315/index.html?lang=de>.
4. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004;350(9):896-903.

Anmerkung: Diagramme und Tabellen wurden aus der englischen Originalversion übernommen und aus Konsistenzgründen nicht übersetzt.

Abbildung 1. Jährliche Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz, 2001-2010

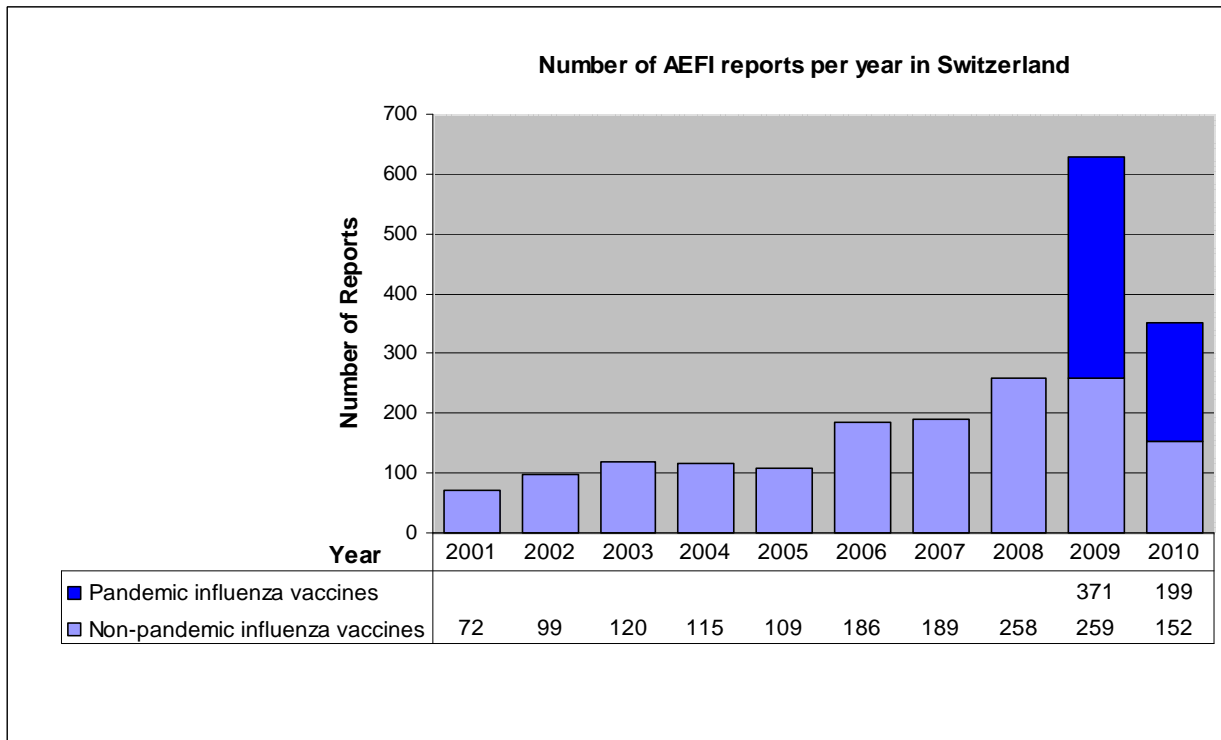


Abbildung 2. Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2001-2010

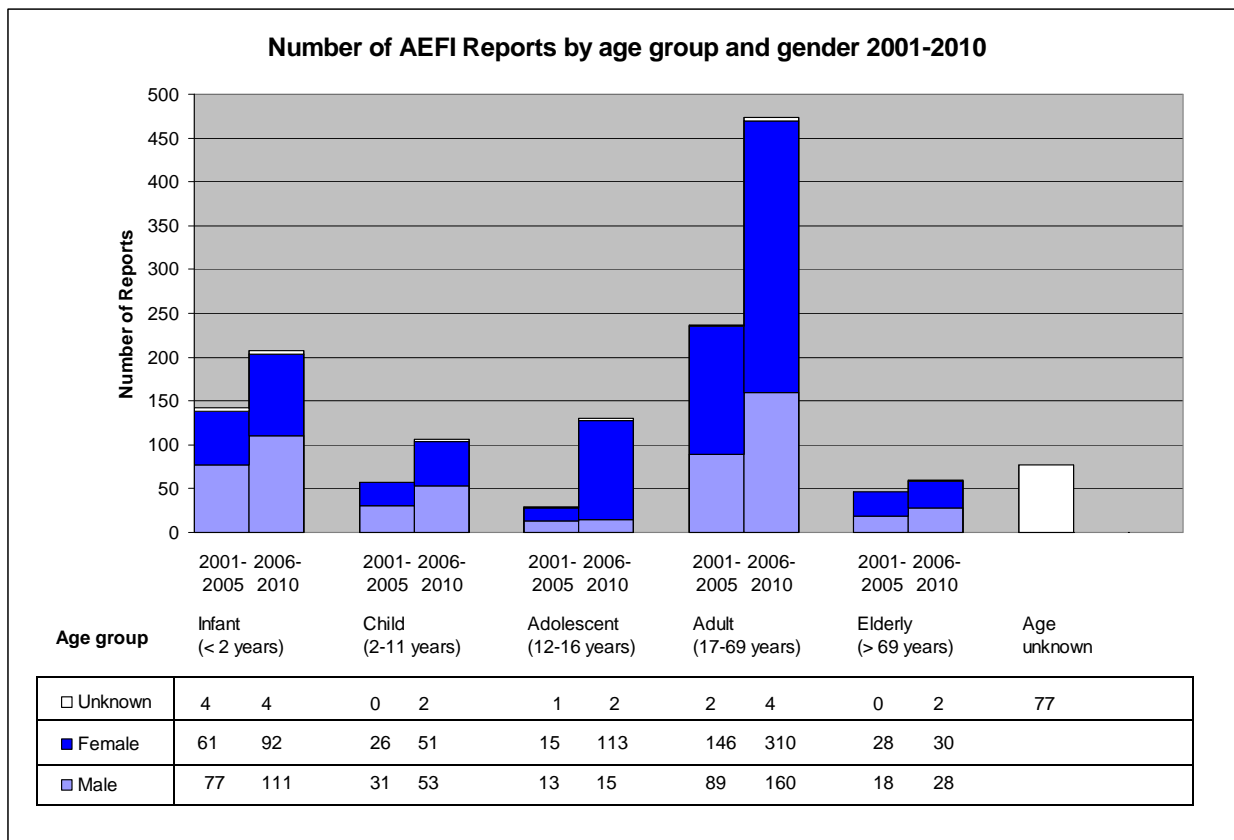
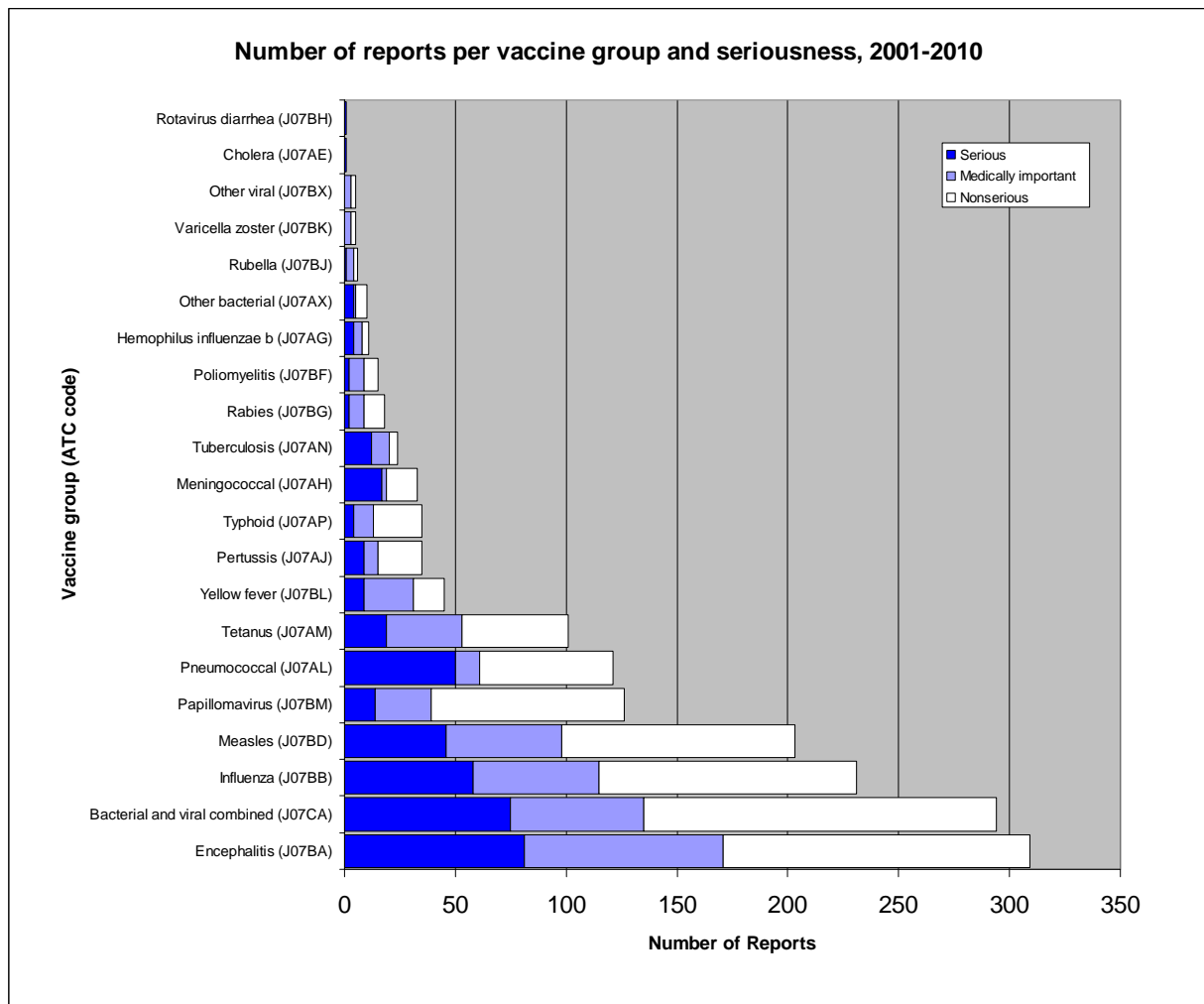


Abbildung 3. Anzahl AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe und Schweregrad, 2001-2010



Die Datenbank ist organisiert gemäss dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem der WHO zur Klassifikation von Arzneistoffen, mit der Untergruppe J07 «Impfstoffe». Unter dem ATC-Code J07BA «Encephalitis-Impfstoffe» sind Impfstoffe sowohl gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis als auch gegen die Japanische Enzephalitis zusammengefasst. J07CA «Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert» umfasst verschiedene Kombinationen multivalenter Impfstoffe gegen Tetanus/Diphtherie (Toxoidimpfstoffe), *Haemophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis, Pertussis und/oder Hepatitis B.

Abbildung 4. Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz nach Organklasse, 2001-2010

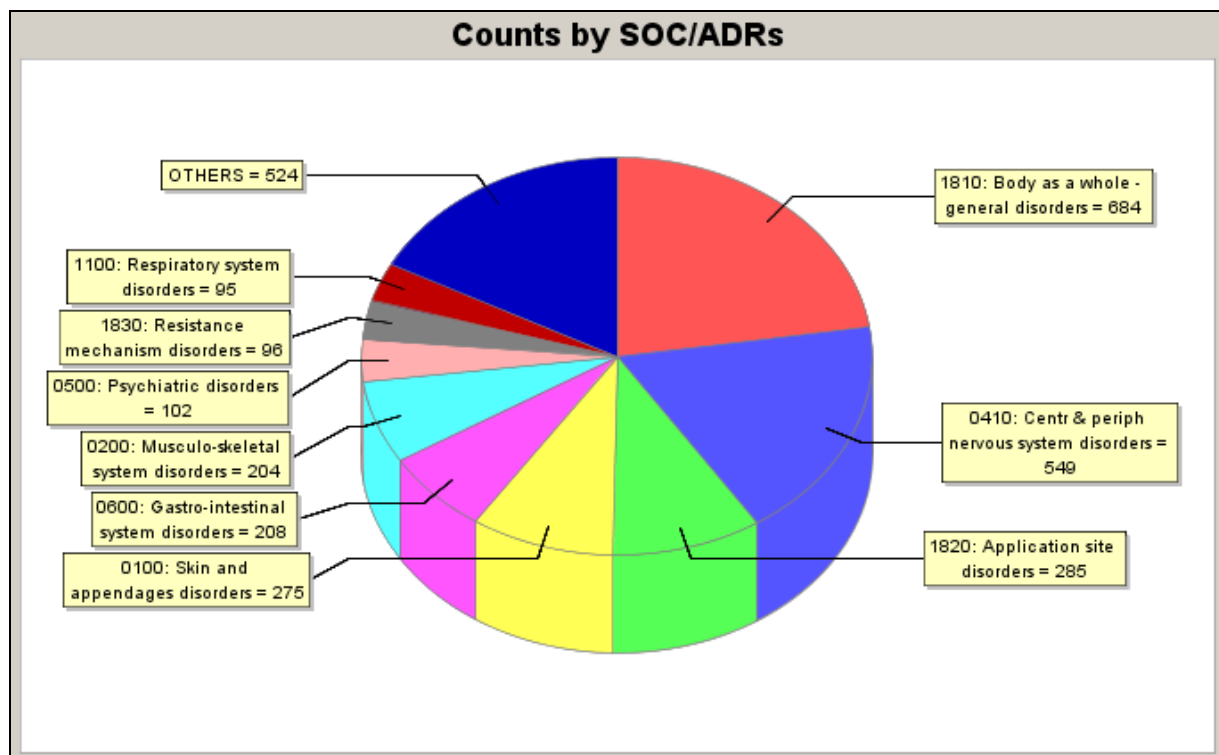


Abbildung 5. AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe und den drei häufigsten betroffenen Organklassen, 2001-2010

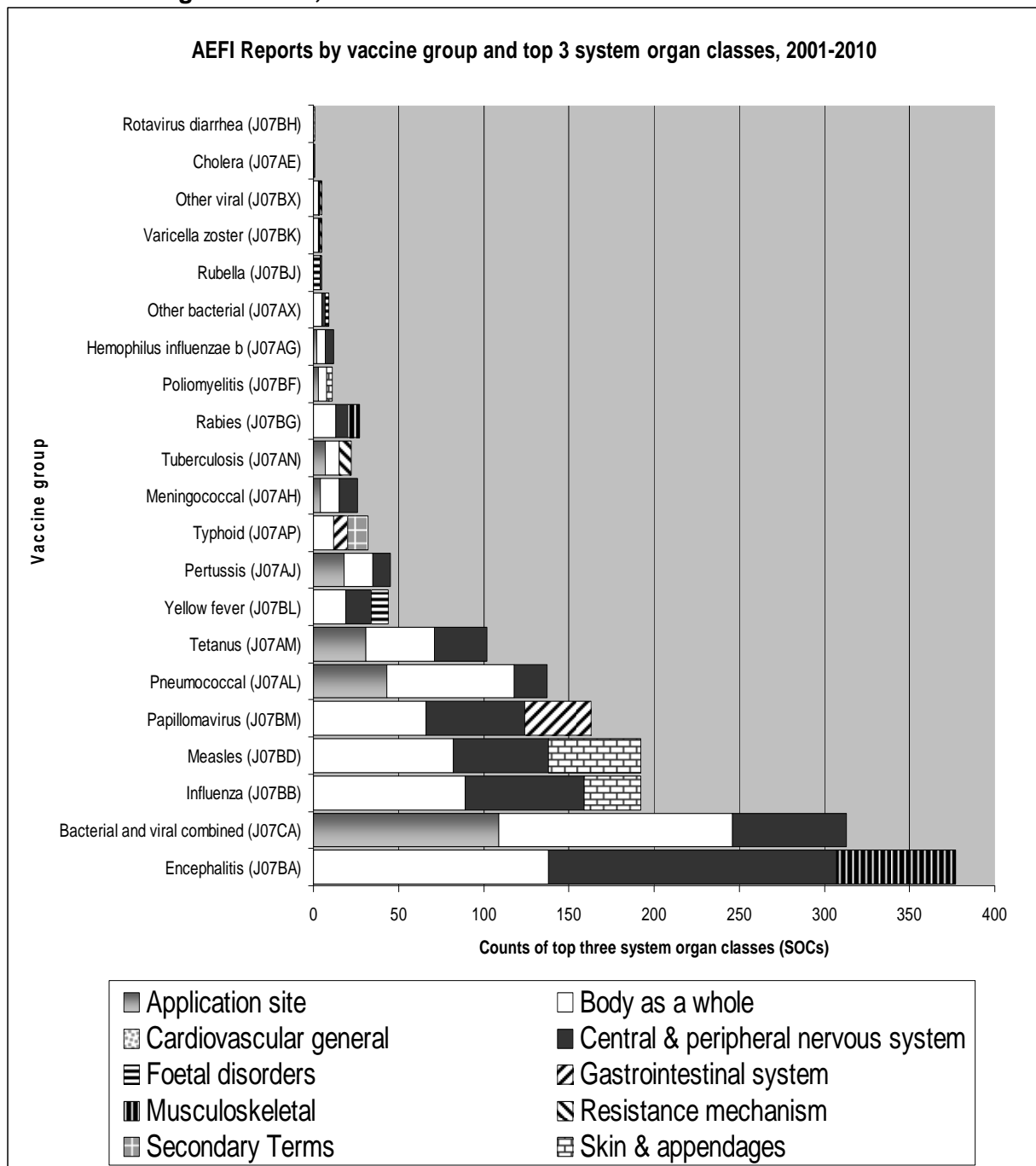


Tabelle 1. Überblick über die 10 häufigsten AEFI aller Meldungen nach Impfungen, 2001-2010

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	297
Injection site reaction	Application site disorder	261
Headache	Central & Peripheral Nervous System	163
Rash	Skin and Appendages	143
Nausea	Gastrointestinal System	102
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	92
Vomiting	Gastrointestinal System	70
Dizziness	Body as a Whole	68
Joint pains (arthralgia)	Musculoskeletal System	62
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63

Tabelle 2. Die 10 häufigsten als «schwerwiegend» oder «medizinisch wichtig» klassifizierten AEFI, 2001-2010

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	129
Injection site reaction	Application site disorder	69
Headache	Central & Peripheral Nervous System	61
Rash	Skin and Appendages	55
Convulsions	Central & Peripheral Nervous System	54
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63
Paralysis	Central & Peripheral Nervous System	37
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	34
Fever convulsions	Central & Peripheral Nervous System	33
Drug exposure in pregnancy	Foetal disorders	29