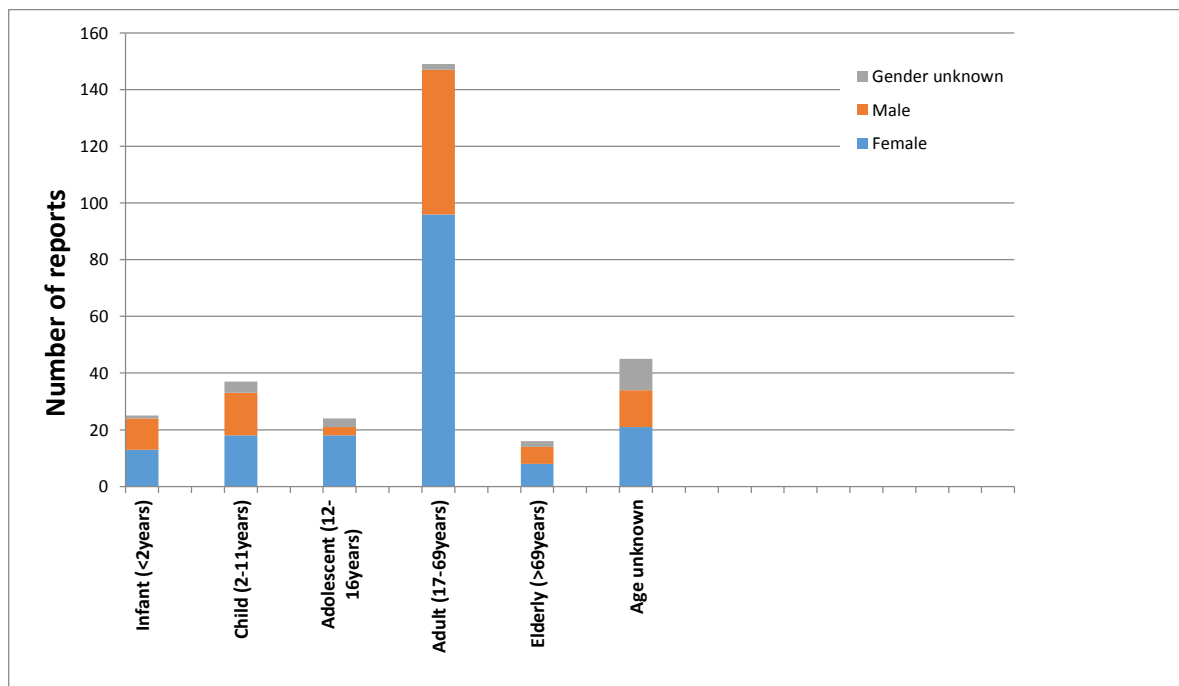


Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2014

Zusammenfassung

Im Jahr 2014 gingen bei Swissmedic 296 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (adverse events following immunization, AEFI) in der Schweiz ein. Das waren deutlich mehr Meldungen als 2013 (138 Meldungen), was auf eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Impfungen oder eine höhere Melderate von AEFI zurückzuführen sein könnte. Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2014 verabreichten Impfdosen vorliegen, ist jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung dazu möglich. Zu beachten ist insbesondere, dass 2014 eine erhebliche Zahl von AEFI (106 Meldungen) aus früheren Jahren nachträglich an Swissmedic gemeldet wurden, die in dieser Auswertung ebenfalls berücksichtigt sind. Aus diesen älteren, nachträglichen AEFI-Meldungen resultierten keine neuen Sicherheitssignale. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Seit 2010 werden wichtige Aspekte im Zusammenhang mit AEFI evaluiert und mit Expertinnen und Experten des Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC) diskutiert. Eine erhöhte AEFI-Melderate mit anschliessender wissenschaftlicher Evaluation relevanter Fälle kann zu risikomindernden Massnahmen führen, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

Abbildung 1. Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2014



In Abbildung 1 sind die Meldungen nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeführt. Am häufigsten wurden AEFI bei Erwachsenen (149 Meldungen) gemeldet, gefolgt von Kindern (37 Meldungen) und Kleinkindern (25 Meldungen). Über das gesamte Jahr gesehen waren von

den Meldungen mehr Frauen (174 Meldungen) als Männer betroffen (99 Meldungen). Bei 23 AEFI-Meldungen blieb das Geschlecht der betroffenen Person unbekannt. In der Gruppe der Erwachsenen war der Unterschied zwischen den Geschlechtern ausgeprägter (96 Frauen gegenüber 51 Männern). Bei 45 Fällen (Meldungen) wurde das Alter der Patienten nicht erfasst.

Abbildung 2. Anzahl Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad, 2014

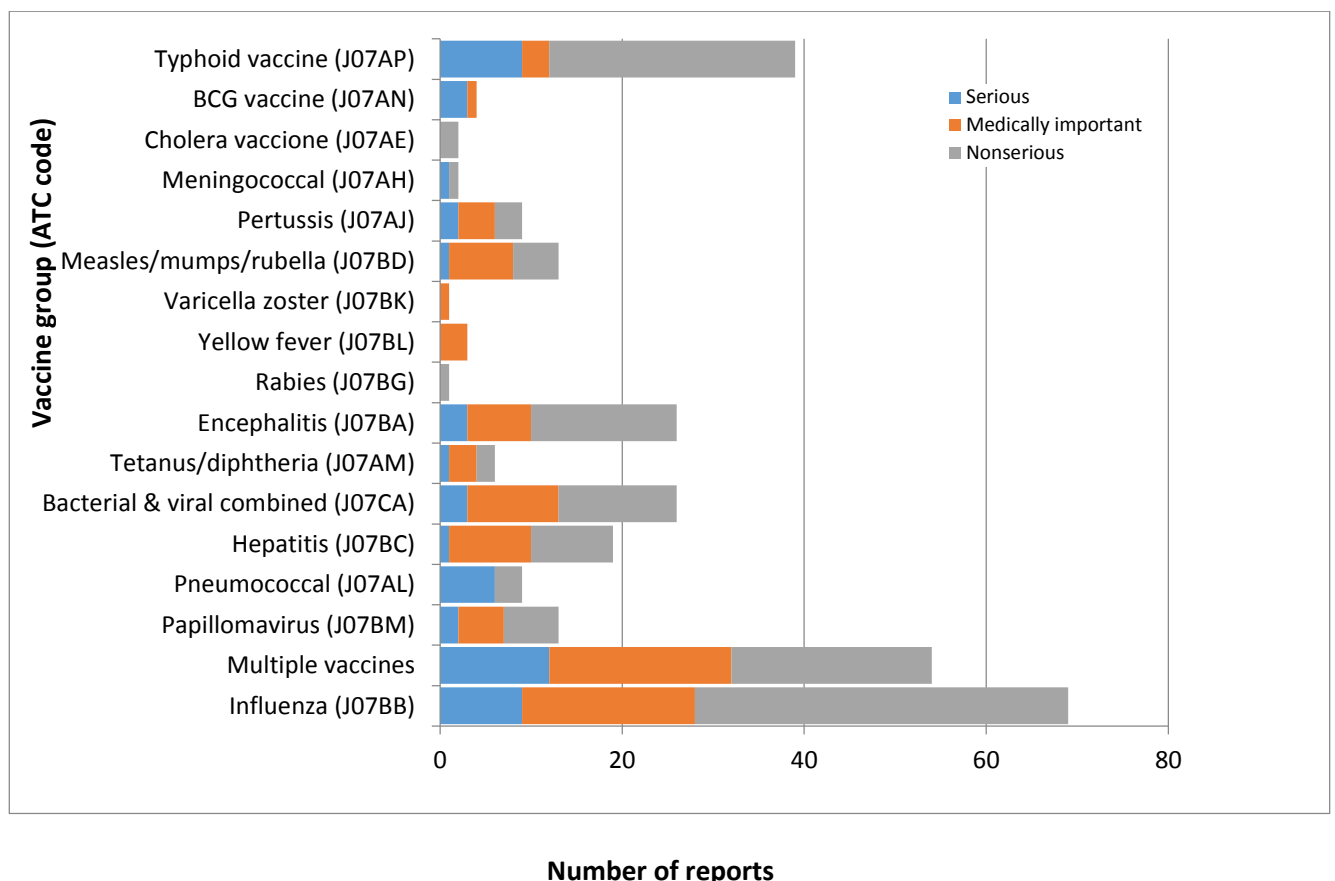


Abbildung 2 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad. Da keine Daten zur Anzahl verabreichter Dosen der einzelnen Impfstoffgruppen zur Verfügung stehen, zeigt die Abbildung nicht, für welche Impfstoffe eine höhere Anzahl von AEFI (Anzahl pro 100'000 Dosen) gemeldet wurde. Eine Meldung wird im Allgemeinen als schwerwiegend («serious») bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betrifft, 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 werden als nicht-schwerwiegend («not serious») eingestuft (zum Beispiel selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit vollständiger Erholung). Von den 2014 eingegangenen 296 Spontanmeldungen betrafen 92

(31,1%) nicht-schwerwiegende Ereignisse, 151 (51%) medizinisch wichtige Ereignisse und 53 (17,9%) Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen. Die relativen Häufigkeiten (prozentuale Anteile) schwerwiegender und medizinisch wichtiger Ereignisse waren ähnlich wie im Vorjahr (2013).

Abbildung 3. Anzahl AEFI-Meldungen nach Melder und Schweregrad, 2014

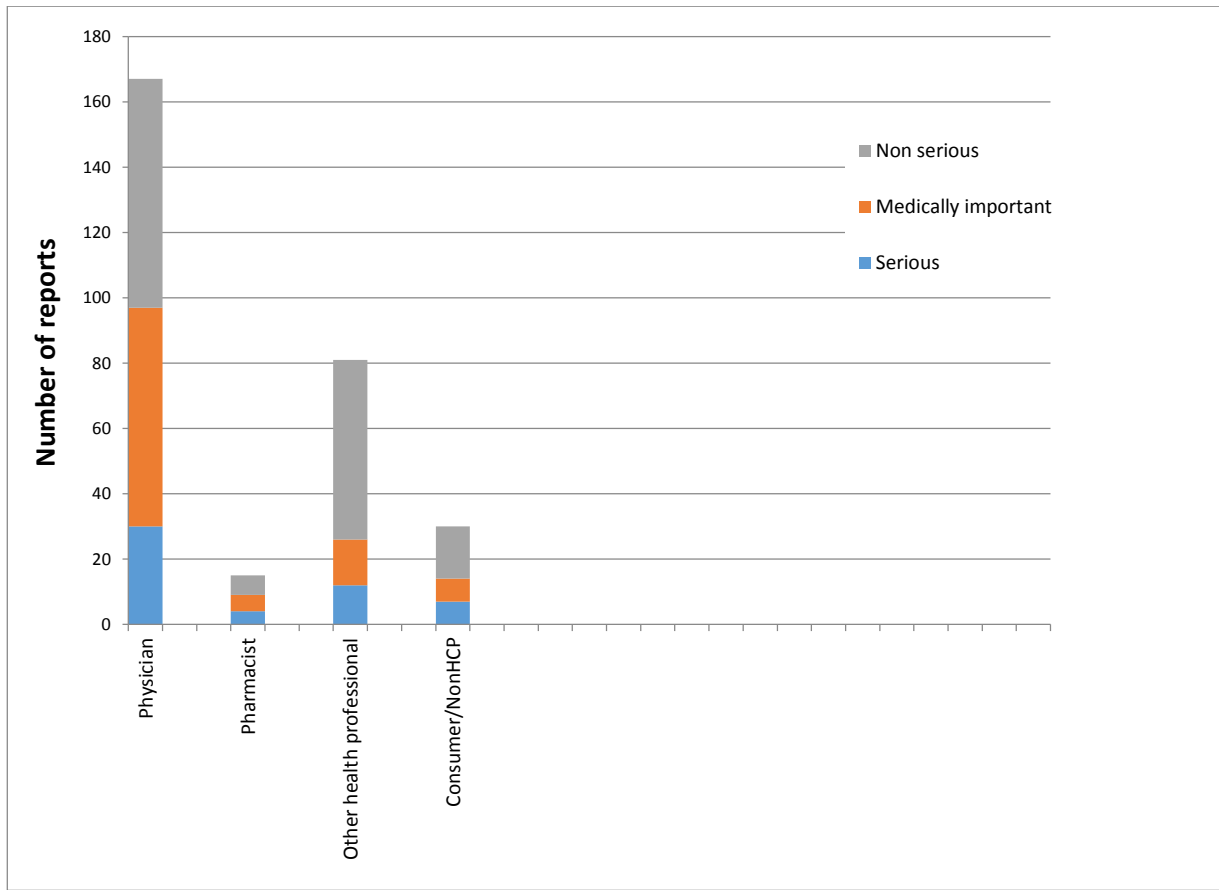


Abbildung 3 zeigt die Zahl der 2014 in der Schweiz eingegangenen AEFI-Meldungen nach Primärmelder und Schweregrad. Am meisten Meldungen über AEFI stammten von Ärztinnen und Ärzten (167 von 296). Diese meldeten auch am meisten schwerwiegende oder medizinisch wichtige AEFI (97 von 167 Meldungen). Die überwiegende Mehrheit der Fälle wurde von medizinischen Fachpersonen gemeldet. Diese AEFI-Meldungen enthielten in der Regel medizinisch bestätigte Angaben und waren von hoher Qualität.

Abbildung 4. Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Schweregrad, 2014

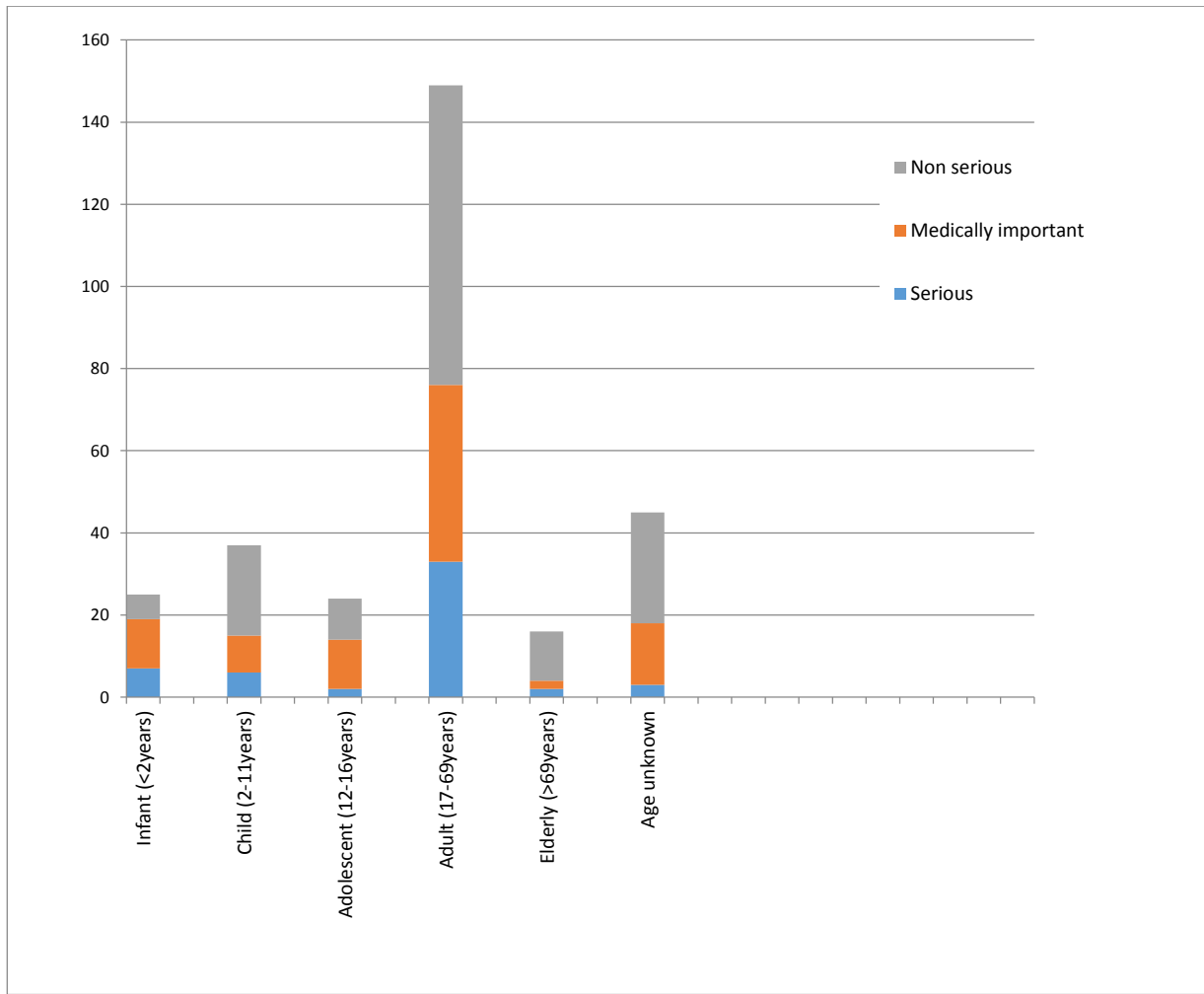


Abbildung 4 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Altersgruppe und Schweregrad. Die meisten schwerwiegenden Fälle betrafen die Gruppe der Erwachsenen (33 schwerwiegende Fälle bei 149 Meldungen), seltener wurden solche schwerwiegenden Meldungen bei Jugendlichen (2 von 24 Meldungen) und älteren Personen (2 von 16 Meldungen) erfasst.

In Abbildung 5 sind die im Jahr 2014 eingegangenen AEFI-Meldungen nach MedDRA-Organklassen (System Organ Classes, SOC) aufgeführt, bezogen auf das in der Meldung an erster Stelle genannte unerwünschte Ereignis. Die folgenden fünf Organklassen waren am häufigsten von Meldungen nach Impfungen betroffen: allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Anwendungsort (130 Meldungen, 44%); Krankheiten des Nervensystems (87 Meldungen, 29%); Krankheiten der Haut und der Unterhaut (58 Meldungen, 28%); Verletzungen, Vergiftungen und Folgen von Behandlungsmethoden (57 Meldungen, 19%); Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (53 Meldungen, 18%).

Abbildung 5. Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz nach Organklasse, 2014

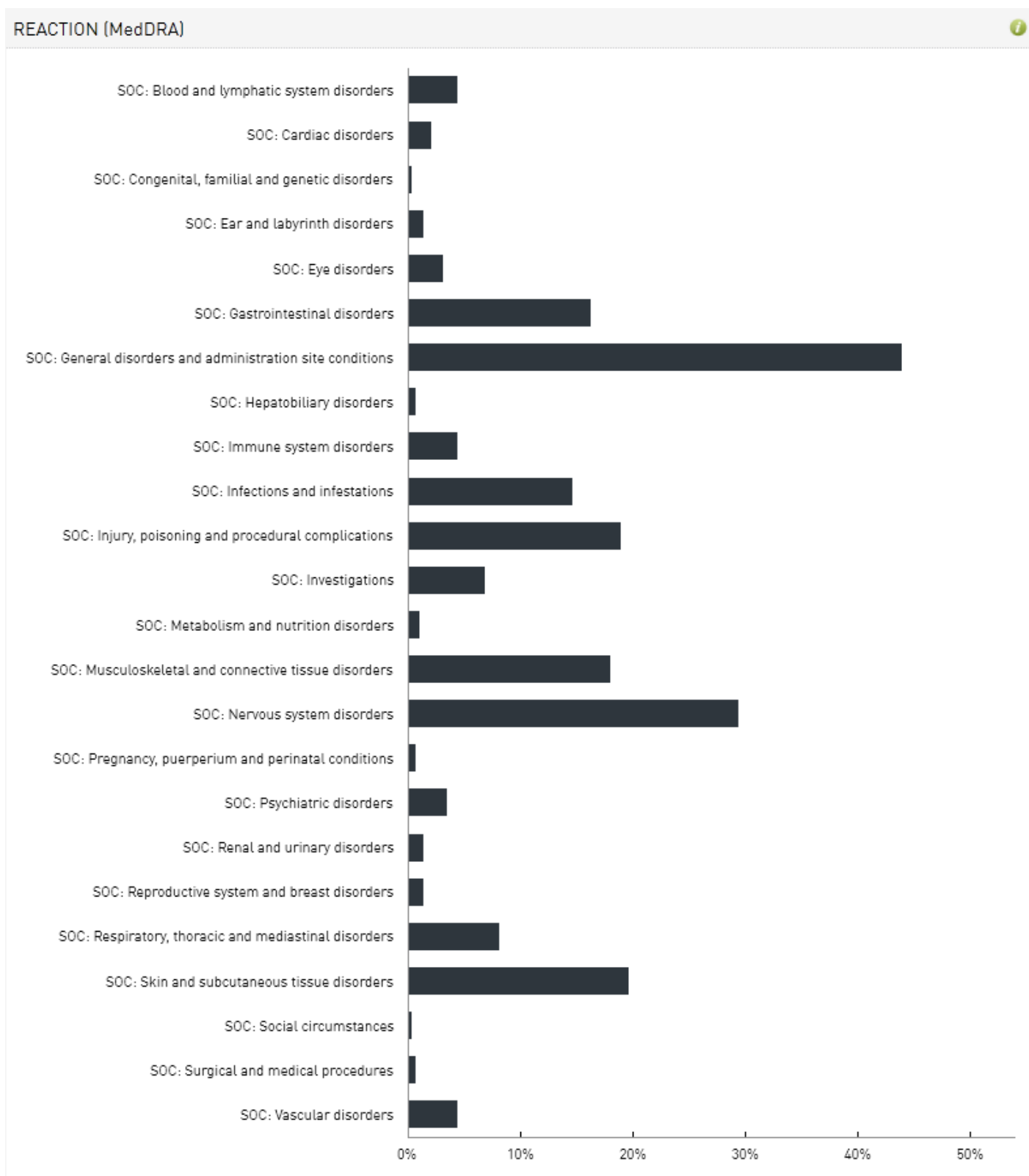
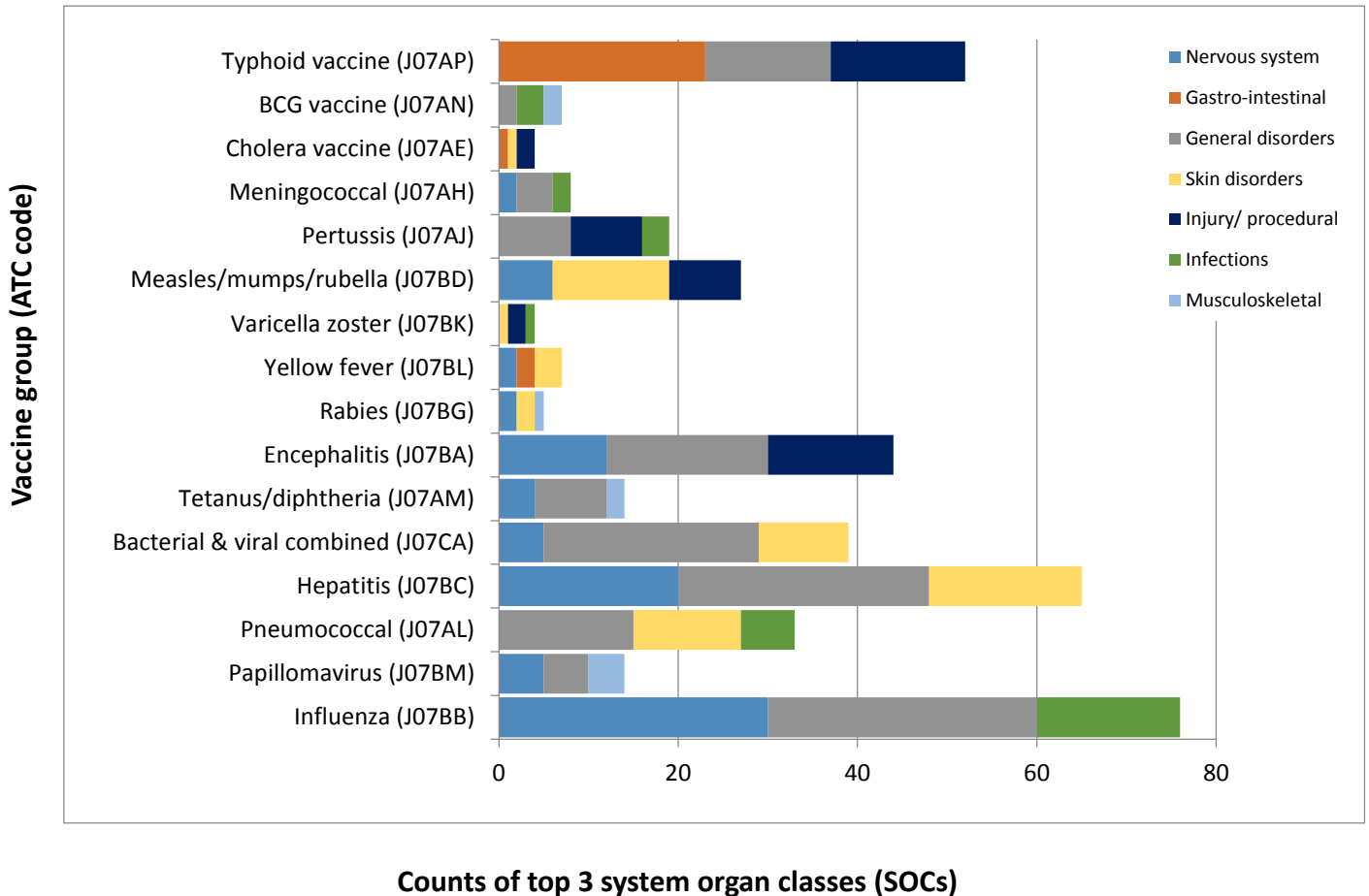


Abbildung 6. AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und nach den drei häufigsten betroffenen Organklassen, 2014



In Abbildung 6 sind die AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppen (ATC-Code) und nach den drei häufigsten betroffenen Organklassen (MedDRA) aufgeführt. Auffallend ist, dass ein wesentlicher Teil der häufig gemeldeten unerwünschten Wirkungen bei den meisten Impfstoffen unter die folgenden Systemorganklassen fällt: allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Anwendungsort; Verletzungen, Vergiftungen und Folgen von Behandlungsmethoden; Krankheiten der Haut und der Unterhaut.

Tabelle 1. Überblick über die häufigsten AEFI aller Meldungen, 2014

Adverse event	System Organ Class	Number of reports
Injection site reactions	General disorders and administration site conditions	96
Fever	General disorders and administration site conditions	53
Erythema/ Rash/ Urticaria	Skin and subcutaneous tissue disorders	42
Headache	Nervous system disorders	38
Nausea/ Vomiting	Gastrointestinal disorders	32
Asthenia/Fatigue	General disorders and administration site conditions	25
Drug administration errors	Injury, poisoning and procedural complications	21
Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	18
Myalgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	16
Abdominal pain	Gastrointestinal disorders	14
Malaise	General disorders and administration site conditions	12
Pruritus	Skin and subcutaneous tissue disorders	11

In Tabelle 1 sind die häufigsten AEFI aufgeführt, die 2014 gemeldet wurden (>10 Meldungen): Reaktionen an der Injektionsstelle; Fieber; Exanthem / Hautausschlag / Urtikaria; Kopfschmerzen; Übelkeit / Erbrechen; Asthenie / Müdigkeit; Fehler bei der Impfverabreichung; Durchfall; Myalgie; Bauchschmerzen; Unwohlsein; Pruritus.

Tabelle 2. Die häufigsten als «schwerwiegend» oder «medizinisch wichtig» klassifizierten AEFI, 2014

Adverse event	System Organ Class	Number of reports
Injection site reactions	General disorders and administration site conditions	25
Fever	General disorders and administration site conditions	25
Headache	Nervous system disorders	22
Erythema/ Rash/ Urticaria	Skin and subcutaneous tissue disorders	22
Nausea/ Vomiting	Gastrointestinal disorders	10
Drug ineffective/ Vaccination failure	Injury, poisoning and procedural complications	9
Hypoaesthesia	Nervous system disorders	7
Exposure during pregnancy	Injury, poisoning and procedural complications	7
Abdominal pain	Gastrointestinal disorders	6
Pain in extremity	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6

In Tabelle 2 sind die häufigsten AEFI zusammengefasst, die als «schwerwiegend» oder «medizinisch wichtig» eingestuft wurden (> 5 Meldungen). Die beiden Tabellen (Tabelle 1 und Tabelle 2) weisen sehr ähnliche Verteilungen der gemeldeten AEFI auf. In der Tabelle mit den schwerwiegenden AEFI sind aber zusätzlich sieben Fälle von «Hypästhesie» sowie 7 Meldungen mit «Impfstoffexposition während der Schwangerschaft» – ein Ereignis, das in diesen Fällen von den Primärmeldern als medizinisch wichtig eingestuft wurde – aufgeführt.

Unter den schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen Fällen wurden 2014 9 Fälle gemeldet, bei denen als AEFI «Wirkungslosigkeit des Impfstoffs» oder «Impfversagen» angegeben wurde. Dies betraf folgende Impfstoffe: Pneumokokken-Impfung (2 Fälle); Keuchhusten-Impfung (2 Fälle); Typhus-Impfung (1 Fall); MMR-Impfung (1 Fall); Varicella-Zoster-Impfung (1 Fall), Influenza-Impfung (1 Fall), Diphtherie-Impfung (1 Fall).

Folgende schwerwiegenden neurologischen AEFI wurden gemeldet:

- Ein Fall einer «hypoton-hyporesponsiven Episode» bei einem 4 Monate alten männlichen Kleinkind nach der Verabreichung mehrerer verschiedener Impfungen: Tetanus, Diphtherie, Hepatitis B, Keuchhusten, Polio, Haemophilus influenza Typ b und Pneumokokken. Ausgang «vollständige Erholung».
- Drei Meldungen über Fälle von «Multipler Sklerose». Ein Fall nach Hepatitis A-Impfung (gemeldeter Ausgang «unbekannt»), ein Fall nach Hepatitis-B-Impfung (gemeldeter Ausgang «erholt, aber mit bleibenden Schäden»); ein Fall nach Immunisierung sowohl mit Hepatitis A- als auch mit Hepatitis B-Impfung (gemeldeter Ausgang «nicht erholt»).

- Zwei Fälle von Narkolepsie nach Impfung gegen die A/H1N1-Infuenza-Pandemie: ein Fall einer 23-jährigen Frau (Ausgang «unbekannt» zum Zeitpunkt der Meldung); und ein als Literaturbericht eingegangener Fall (Referenz 1) einer 15-jährigen jungen Frau (mit gemeldetem Ausgang «unbekannt»).
- Drei Fälle mit Guillain-Barré-Syndrom: ein Fall einer 48-jährigen Frau nach Hepatitis-A-Impfung und Gelbfieber-Impfung (Ausgang «unbekannt»); ein Fall einer Frau unbekanntes Alters nach Infuenza-Impfung (Ausgang «unbekannt»); ein Fall einer 67-jährigen Frau nach Infuenza-Impfung (gemeldeter Ausgang ebenfalls «unbekannt»).
- Zwei Fälle von Enzephalitis: ein Fall einer 21-jährigen Person ohne Geschlechtsangabe nach Infuenza-Impfung mit Ausgang «unbekannt» zum Zeitpunkt der Meldung; ein Fall eines 33-jährigen Mannes nach Impfung gegen Zeckenzephalitis mit Ausgang «erholt».

Im Jahr 2014 gemeldete tödlich verlaufene AEFI:

- Ein in der Literatur beschriebener Fall (Referenz 2) infolge einer durch das Varicella-Zoster-Virus verursachten Meningoenzephalitis bei einem zum Zeitpunkt des Ereignisses 55-jährigen Mann, der mit nicht näher spezifizierten Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae b, Hepatitis A und B, sowie mit inaktivierten Polioviren prophylaktisch geimpft wurde. Gemäss Krankengeschichte hatte der betroffene Mann in der Kindheit Windpocken (Varicella), jedoch ohne identifizierte Exposition gegenüber dem Virus vor dem Ereignis. Er war nicht geimpft gegen Masern oder das Herpes-Zoster-Virus. Die Krankengeschichte beinhaltete auch eine akute myeloische Leukämie, die mit einer allogenen hämatopoetischen Transplantation behandelt wurde. 244 Tage nach der Verabreichung der erwähnten Impfungen (genaues Datum unbekannt), trat beim Patienten eine Meningoenzephalitis durch das Varicella-Zoster-Virus und eine zerebrospinale leukämoide Reaktion auf. Der Ausgang der Ereignisse war tödlich, trotz Behandlung mit antiviralen Wirkstoffen und supportiver Behandlungsmassnahmen. Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus wurde im Liquor und Blut durch Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen. Die Autoren der Publikation hielten Folgendes fest: «Eine Dissemination des Varicella-Zoster-Virus ist die häufigste Spätinfektion bei allogenen hämatopoetischen Transplantationen». Deshalb ist im klinischen Kontext bei diesem bestimmten Patienten eine kausale Beziehung zwischen den Impfungen, die er erhalten hatte, und dem gemeldeten tödlichen Ereignis unwahrscheinlich.
- Ebenfalls tödlich verlief der Fall eines 23 Monate alten männlichen Patienten, der im Alter von 12 Monaten die dritte Dosis einer 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfung erhalten hatte. Es wurde festgehalten, dass die zweite Dosis mit Verzögerung verabreicht worden war (nicht genau nach Impfschema). Der Patient war eine Frühgeburt (Geburt in Schwangerschaftswoche 33 2/7, Geburtsgewicht 1930 Gramm) und hatte keinen Immundefekt. Es wurden keine Begleitmedikamente erwähnt. An einem nicht spezifizierten Datum entwickelte der Patient eine Pneumokokken-Meningitis, eine Pneumokokken-Sepsis und eine Mittelohrentzündung

mit Trommelfellperforation. Mittels Labortests wurde der Pneumokokken-Serotyp 3 identifiziert. Der Patient wurde hospitalisiert, verstarb aber sechs Stunden nach der Spitalaufnahme trotz Intensivbehandlung. Ob eine Autopsie durchgeführt wurde, ist nicht vermerkt. In diesem Fall wurde auch «Impfstoff wirkungslos» als AEFI angegeben, da die Impfung die schwere Pneumokokken-Infektion mit Serotyp 3 hätte verhindern sollen.

- Der dritte tödliche Fall betraf ein 4 Monate altes männliches Kleinkind, das mit mehreren Impfstoffen gegen verschiedene Krankheiten immunisiert worden war: Rotaviren, Pneumokokken, Tetanus/Diphtherie/Hepatitis B/Keuchhusten/Polio/Haemophilus influenza Typ b. Das Kind entwickelte ein Kawasaki-Syndrom und wurde mit Asystolie und schwerer Herzischämie infolge grosser Koronararterienaneurysmen und des Verschlusses einer grossen Koronararterie hospitalisiert. Ein schwerwiegendes, anhaltendes Herzversagen musste mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem und durch extrakorporale Membranoxygenation behandelt werden. Der weitere Verlauf war trotz dieser Massnahmen ungünstig, es folgten Leber- und Nierenversagen und ein grosser Hirninfarkt, was schliesslich zum Tod des Patienten führte. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs wurde eine kausale Beziehung mit den verabreichten Impfstoffen in diesem bestimmten Fall als möglich eingestuft. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Kawasaki-Syndrom und einer dieser Impfungen ist allerdings bisher nicht erwiesen.

Literatur

1. Hidalgo H. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in post H1N1 vaccination narcolepsy-cataplexy. J. Neurol. (2012) 259 (Suppl 1): S95; P425.
2. Bhagat R.K. et al. Cerebrospinal leukemoid reaction secondary to VZV meningoencephalitis in an AML patient post allogeneic bone marrow transplantation. BLOOD. 2013;122:2:300-301