
ABSCHLUSSBERICHT

Analyse der Datenbank PaniFlow[®] über
vermutete unerwünschte Wirkungen
nach Impfungen gegen die
pandemische Grippe (H1N1) 2009 in
der Schweiz

Der vorliegende Bericht wird veröffentlicht von der Einheit Vigilance, Abteilung
Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

Juli 2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Zweck | 1 |
| 2. Ausgangslage | 1 |
| 2.1 Meldesystem und Abläufe in PaniFlow® | 1 |
| 2.2 In der Schweiz zugelassene Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 | 2 |
| 2.3 Schätzungen zu den gelieferten und verabreichten Impfstoffdosen | 2 |
| 2.4 Pharmacovigilance: Definitionen und Überlegungen | 3 |
| 2.5 Weitere Beobachtung von UAW | 3 |
| 3. Analyse der Datenbank PaniFlow® | 4 |
| 3.1 Zusammenfassung | 4 |
| 3.2 Analyse der Meldungen zu bestimmten unerwünschten Wirkungen | 8 |
| 3.2.1 Meldungen über UAW bei Kindern | 8 |
| 3.2.2 Meldungen über UAW bei schwangeren Frauen..... | 8 |
| 3.2.3 Fälle von intrauterinem Fruchttod | 8 |
| 3.2.4 Meldungen über UAW bei Patienten mit Organtransplantaten..... | 8 |
| 3.2.5 Krämpfe..... | 9 |
| 3.2.6 Todesfälle..... | 9 |
| 3.2.7 Guillain-Barré-Syndrom | 9 |
| 3.2.8 Herpes Zoster | 9 |
| 3.2.9 Allergische Sofortreaktionen | 10 |
| 3.2.10 Entzündliche Arthritis und Vaskulitis..... | 10 |
| 3.2.11 Multiple Sklerose..... | 10 |
| 3.2.12 Schwere Myalgie..... | 10 |
| 3.2.13 Neuropathie (ohne Guillain-Barré Syndrom) | 11 |
| 3.2.14 Schwere Hautreaktionen..... | 11 |
| 3.2.15 Uveitis | 11 |
| 3.2.16 Impfversagen | 11 |
| 4. Schlussfolgerungen | 11 |
| 5. Literatur | 13 |

1. Zweck

Der vorliegende Abschlussbericht umfasst einen Überblick zum stimulierten Spontanmeldesystem und eine zusammenfassende Analyse der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic (PaniFlow®) über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach einer Immunisierung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in der Schweiz. Die erste Meldung eines solchen „adverse event following immunisation“ (AEFI) wurde in PaniFlow® am 10. November 2009 registriert, und es wurden Berichte bis zum 31. März 2010 berücksichtigt.

2. Ausgangslage

2.1 Meldesystem und Abläufe in PaniFlow®

Swissmedic entwickelte in enger Zusammenarbeit mit dem Uppsala Monitoring Centre die Datenbank PaniFlow®. Dieses gesicherte, internetbasierte System für Spontanmeldungen stand per 1. Oktober 2009 auf der Website von Swissmedic zur Verfügung.

Ärzeschaft und Apotheken wurden gebeten, AEFI zu melden, indem sie sich in PaniFlow® registrieren und die entsprechenden Informationen direkt online eingeben. Daneben stand auch das sonst übliche Meldeverfahren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zur Verfügung: ausfüllen und einsenden eines Meldeformulars auf Papier an eines der 6 regionalen Pharmacovigilance-Zentren in der Schweiz. Falls eine Meldung mit dem Formular erfolgte, wurden die Daten vom Pharmacovigilance-Zentrum in PaniFlow® erfasst. Von Oktober 2009 bis und mit Februar 2010 betrieb Swissmedic montags bis samstags von 08:00 -18:00 eine Telefon-Hotline mit technischem online-Support für PaniFlow® und Informationen dazu, wie AEFI zu melden seien.

Swissmedic instruierte die medizinischen Fachpersonen, was sie melden sollten: vermutete schwerwiegende oder unerwartete AEFI, die einen Arztbesuch erfordern und die normalerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Impfung auftreten. Dazu wurde eine nicht-abschliessende Liste geliefert. Aufgeführt waren zum Beispiel lokale Reaktionen (z.B. mehr als 6 Tage dauernde Reaktion oder geschwollener Arm über mehr als 2 Gelenke hinaus), Überempfindlichkeitsreaktionen, Fieber ≥ 39 °C, Neuritis, Krämpfe, Thrombozytopenie, Autoimmunerkrankungen, Meldungen über fehlende Wirksamkeit oder vermutete Clusters. Dabei wurde betont, dass AEFI insbesondere für Bevölkerungsgruppen gemeldet werden sollten, über die weniger dokumentierte Erfahrungen zur Verwendung von Impfstoffen und Arzneimitteln vorliegen, etwa für schwangere Frauen, Kleinkinder und immungeschwächte Personen.

Swissmedic erstellte eine Pharmacovigilance-Datenbank mit strukturierten Patienten-Informationen auf der Grundlage von PaniFlow®. Täglich wurden alle neuen Fallberichte in PaniFlow® einzeln geprüft und Kausalitätsbewertungen vorgenommen. Die gesamte PaniFlow® -Datenbank wurde wöchentlich analysiert. Die unerwünschten Wirkungen wurden gemäss der WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) kodiert und in Organklassen (SOC) eingeteilt. In PaniFlow® konnte das Ereignis selber beschrieben oder in einer Liste von relevanten AEFI angekreuzt werden, die auf bekannten AEFI bei

Grippeimpfungen beruhte. Bei Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei ungenügenden Angaben mit Rückfragen genauere Informationen eingeholt.

Swissmedic führte zu ihrem stimulierten AEFI-Spontanmeldesystem Pharmacovigilance-Analysen in Echtzeit durch, indem sie die Datenbank PaniFlow® analysierte und auf ihrer Website wöchentlich Berichte publizierte. Insgesamt wurden 9 Zwischenberichte veröffentlicht. Die erste AEFI-Meldung wurde am 10. November 2009 in der PaniFlow-Datenbank erfasst. 231 Meldungen gingen im November ein, 240 im Dezember 2009, 41 im Januar 2010 und die restlichen 45 Meldungen im Februar und März 2010. Bei rund 20% der Fälle wurden die Melder kontaktiert und zusätzlich Informationen wie weitere klinische Angaben, Aktualisierungen, Gesundheitsergebnis (Final Health Outcome) und Impfstoff-Chargennummer eingeholt.

PaniFlow® blieb bis zum 31. März 2010 im Internet, damit Ärzteschaft und Apotheken Informationen über vermutete AEFI eingeben konnten. Nach diesem Datum mussten Meldungen über neue Fälle oder Aktualisierungen über den üblichen Mechanismus erfolgen, d.h. mit Formularen an eines der 6 regionalen Pharmacovigilance-Zentren.

2.2 In der Schweiz zugelassene Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009

Die Einheit Vigilance von Swissmedic wurde damit beauftragt, die AEFI-Meldungen zu den drei Impfstoffen zu überwachen, die in der Schweiz erhältlich sind:

1. Celtura® ist ein von Novartis hergestellter inaktivierter Grippeimpfstoff (Untereinheitenimpfstoff) mit 3,75 µg Hämagglutinin-Antigen (HA-Antigen) und dem Adjuvans MF59 (vorgemischt). Der Herstellungsprozess der HA-Antigenkomponente basiert auf einer MDCK-Zellkultur (Madin Darby Canine Kidney).
2. Focetria® ist ein von Novartis hergestellter inaktivierter Grippeimpfstoff (Untereinheitenimpfstoff) mit 7,5 µg HA-Antigen und dem Adjuvans MF59 (vorgemischt). Der Herstellungsprozess für die HA-Antigenkomponente basiert auf befruchteten Hühnereiern.
3. Pandemrix® ist ein von GlaxoSmithKline hergestellter inaktivierter Impfstoff (Spaltimpfstoff) mit 3,75 µg HA-Antigen und dem Adjuvans AS03 (HA-Antigen und Adjuvans liegen in separaten Ampullen vor und werden vor der Verabreichung gemischt). Der Herstellungsprozess für die HA-Antigenkomponente basiert auf befruchteten Hühnereiern.

2.3 Schätzungen zu den gelieferten und verabreichten Impfstoffdosen

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) war in Zusammenarbeit mit den einzelnen Kantonen dafür zuständig, die Strategie der Schweiz zu planen, unter anderem Impfpfehlungen und die Impfstoffverteilung. Die Impfkampagne wurde in der Schweiz im November 2009 lanciert. Zum Zeitpunkt, in dem der vorliegende Abschlussbericht verfasst wurde, waren an die 26 Kantone insgesamt 2'949'250 Impfdosen ausgeliefert worden (286'240 Dosen Focetria®; 1'000'540 Dosen Celtura®; 1'662'470 Dosen Pandemrix®), 14-20% der Schweizer Bevölkerung waren geimpft. Wenn man vom mittleren Bereich dieser Spanne ausgeht (17%), liessen sich 2009 in der Schweiz rund

1,3 Millionen Menschen gegen die pandemische Grippe (H1N1) impfen. Geschichtete Schätzungen zu den verabreichten Dosen (z.B. pro Impfstoff oder Risikogruppe) sind derzeit nicht verfügbar.

2.4 Pharmacovigilance: Definitionen und Überlegungen

In der Pharmacovigilance wird der Begriff «schwerwiegend» („serious“) verwendet für ein Ereignis, das medizinisch wichtig ist, das einen Spitalaufenthalt erfordert bzw. verlängert, das eine bleibende Schädigung oder Behinderung oder einen Geburtsschaden bewirkt oder das lebensbedrohend oder tödlich ist.

Der Begriff „*erwartet*“ („expected“) ist definiert als ein Ereignis, das bei den unerwünschten Wirkungen der entsprechenden Produktmonografie beschrieben wird.¹⁻³

Die Einzelmeldungen beschreiben Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung. Ob auch ein ursächlicher Zusammenhang besteht, ist nicht unmittelbar ersichtlich und muss jeweils sorgfältig näher abgeklärt werden. Die gemeldeten Ereignisse können durch den Impfstoff bedingt sein, durch die Prozedur der Injektion oder auch zufällig aus anderen Gründen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftreten oder sich aus unbekanntem Gründen zugetragen haben.

Zur Bestimmung der Kausalität bei vermuteten unerwünschten Wirkungen braucht es weitere genaue Abklärungen. Ein Kausalzusammenhang kann erst bestätigt werden, wenn die entsprechende Diagnose gesichert ist und andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten oder unwahrscheinlich sind. 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 Ereignisse auftreten.

Swissmedic analysierte jede Meldung nach Schweregrad, erwarteter Häufigkeit und Kausalität. Dabei wurden die Kausalitätskriterien der WHO⁴ (Konsistenz, Stärke des Zusammenhangs, Spezifität und zeitlicher Zusammenhang) und die 5 WHO-Kausalitätskategorien (gesichert, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht bewertbar)⁵ verwendet. Die Kausalitätskategorie «kein Zusammenhang» („unrelated“) wird zurückhaltend verwendet. Sie kommt nur zum Einsatz, wenn eine zeitliche Unvereinbarkeit zwischen Impfung und biologisch plausiblen Einsetzen der unerwünschten Wirkung besteht.

2.5 Weitere Beobachtung von UAW

Dem **Swiss Teratogen-Information Service** (STIS) wurde die Verantwortung für die Bearbeitung von AEFI-Meldungen bei Impfungen gegen die pandemische Grippe H1N1 (2009) während einer Schwangerschaft übertragen. Er wurde auch beauftragt, ein Register für mit Celtura® geimpfte Schwangere zu führen. Der STIS plant für 2011 einen Bericht mit Follow-up und Daten zu geimpften Schwangeren.

Die Einheit Vigilance von Swissmedic verfolgt weiterhin die internationalen Pharmacovigilance-Signale und begrüsst neue oder ergänzende genauere Informationen zu bestehenden Meldungen. Swissmedic hat zudem aktiv verlangt, dass gewisse schwerwiegende und/oder unerwartete Fälle weiterverfolgt werden. Bei Bedarf, d.h. bei neuen bedeutenden AEFI-Meldungen, kann ein Addendum zum Abschlussbericht erstellt oder eine weitere Analyse durch das HMEC durchgeführt werden.

3. Analyse der Datenbank PaniFlow®

3.1 Zusammenfassung

Bis zum 31. März 2010 erhielt Swissmedic 557 Meldungen über insgesamt 1566 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (2,8 Wirkungen pro Meldung). In einer Meldung können mehrere vermutete unerwünschte Wirkungen gemeldet werden, weshalb die Zahl der gemeldeten Wirkungen höher ist als die Zahl der Meldungen. Die meisten (über 90%) Ärzte und Apotheker erfassten ihre Meldung direkt online in PaniFlow®.

Von den 557 Berichten betrafen 469 Pandemrix®, 58 Focetria® und 30 Celtura®. Da insgesamt schätzungsweise 1,3 Millionen Dosen verabreicht wurden, betrug die Quote von Meldungen unerwünschter Wirkungen an Swissmedic 43 auf 100'000 Dosen. Dass nicht zu allen Impfstoffen ähnlich viele Meldungen eingingen, war zu erwarten und ist bedingt durch zeitliche und mengenmässige Aspekte bei der Verteilung (z.B. wurde Pandemrix® früher ausgeliefert als Celtura®) sowie durch unterschiedliche Empfehlungen der Behörden zu den einzelnen Impfstoffen. Unterschiede in den Melderaten lassen allgemein bei Spontanerfassungssystemen keine Rückschlüsse auf die Eigenschaften der einzelnen Impfstoffe zu. Ausserdem liegen über die Zahl der verabreichten Dosen nach Impfstoff keine Angaben vor. Aufgrund des stimulierten Meldesystems mit entsprechenden Erinnerungen war die Zahl der AEFI-Meldungen erwartungsgemäss höher, als jene zu den saisonalen Grippeimpfstoffen in normalen Jahren.

Die Chargennummern des Impfstoffs wurde in 81% der Fälle und damit häufiger als bei Meldungen zu anderen Impfstoffen angegeben. Dies weist darauf hin, dass das Bewusstsein und die Meldebereitschaft beim medizinischen Fachpersonal durch die Impfkampagne gestärkt wurden. Swissmedic prüfte laufend, ob die Berichte aufgrund der Chargennummern auf chargenabhängige Probleme hindeuteten. Es wurden keine solche Auffälligkeiten oder Häufungen festgestellt.

Swissmedic erhielt 13 Meldungen über Synkopen und 65 Meldungen über allergische Reaktionen unterschiedlicher Schwere kurz nach der Impfung. Diese Meldungen verdeutlichen, dass es wichtig ist, vor der Verabreichung einer Impfung die vollständige Impf- und Allergiegeschichte der Patienten aufzunehmen, die Patienten über mögliche Sofortreaktionen zu informieren und sie diesbezüglich zu beobachten. Es gilt, auf solche Reaktionen vorbereitet zu sein und sofort die richtigen medizinischen Massnahmen zu treffen. Swissmedic erhielt auch zwei Meldungen über Infektionen an der Injektionsstelle, was in Erinnerung ruft, dass eine sterile Injektionstechnik wichtig ist.

Nachstehend folgt eine Zusammenfassung zu allen und zu den häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen (UAW) pro Impfstoff. Auch aufgrund früherer Erfahrungen mit dem Sicherheitsprofil von Grippeimpfstoffen galt den folgenden schwerwiegenden oder unerwarteten UAW, Bevölkerungsgruppen und Erkrankungen besondere Aufmerksamkeit: Meldungen zu Kindern, schwangeren Frauen, intrauterinem Fruchttod, Krämpfen, Todesfällen, Guillain-Barré-Syndrom, Herpes Zoster (Gürtelrose), Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktischen Reaktionen), Arthritis oder Vaskulitis, Multipler Sklerose, Muskelschmerzen, Neuropathien, schweren Hautreaktionen, Uveitis (Entzündung der Regenbogenhaut) und Impfvorsagen.

Zum Vergleich seien hier die 10 häufigsten spontan gemeldeten UAW nach Impfungen gegen die saisonale Grippe in der internationalen Datenbank des Uppsala Monitoring Center (18'000 Meldungen) aufgeführt: Reaktionen an der Einstichstelle, Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Dyspnoe, Juckreiz und allergische Reaktionen.

Pandemrix®

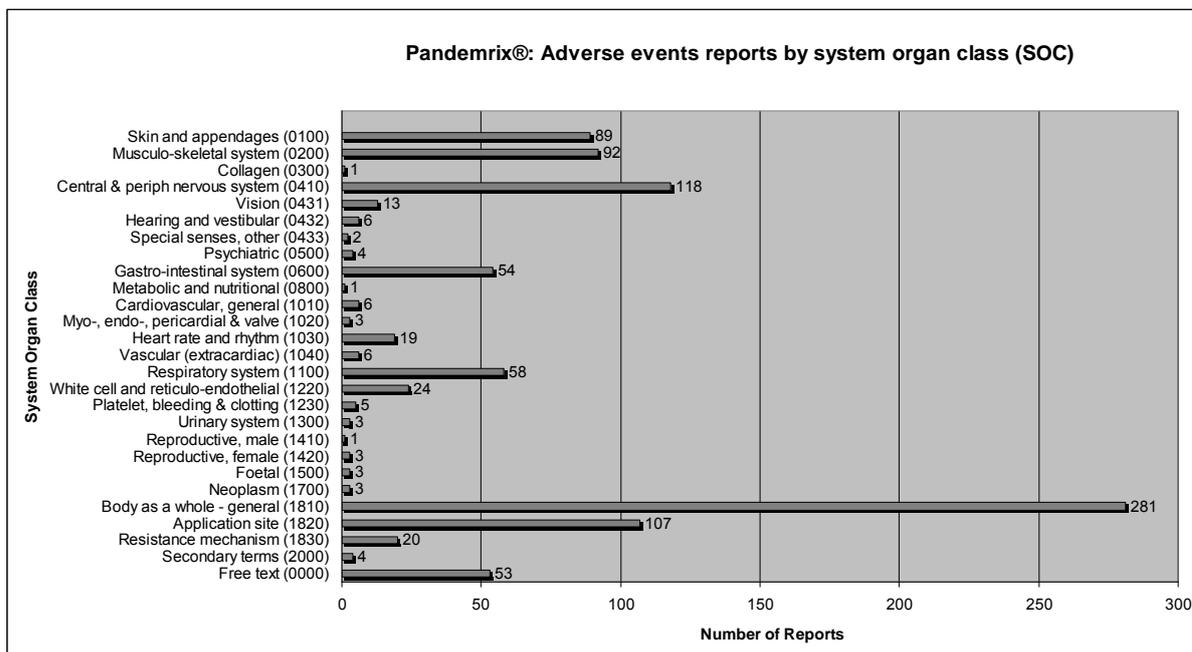
Alle Meldungen über vermutete UAW nach Immunisierung mit Pandemrix® sind nach Organklasse in Abbildung 1 ersichtlich. Die zehn häufigsten, direkt gemeldeten AEFI im Zusammenhang mit Pandemrix® sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Die zehn häufigsten gemeldeten UAW nach Verabreichung von Pandemrix®

| Adverse Event (SOC = System Organ Class)* | Number of Reports (total reports = 469) |
|---|---|
| Fever (SOC 1810) | 108 (23%) |
| Injection site reaction (SOC 1820) | 93 (20%) |
| Influenza-like symptoms (SOC 1810) | 71 (15%) |
| Myalgia (SOC 0200) | 57 (12%) |
| Allergic reactions (SOC 1810) | 52 (10%) |
| Headache (SOC 0410) | 46 (10%) |
| Rash (SOC 0100) | 41 (9%) |
| Nausea (SOC 0600) | 31 (7%) |
| Dyspnoea (SOC 1100) | 30 (6%) |
| Fatigue (SOC 1810) | 24 (5%) |

*Siehe nachfolgende Abbildung 1 für die einzelnen Organklassen (SOC)

Abbildung 1:



Focetria®

Alle Meldungen über vermutete UAW nach Immunisierung mit Focetria® sind nach Organklasse in Abbildung 2 ersichtlich. Die zehn häufigsten, direkt gemeldeten AEFI im Zusammenhang mit Focetria® sind in Tabelle 2 aufgelistet. Das BAG empfahl, Schwangere mit Focetria® oder Celtura® zu impfen. In der Pharmacovigilance gilt jede Gabe eines Arzneimittels oder Impfstoffs während der Schwangerschaft als «Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft». Bei allen 9 Fällen von intrauterinem Fruchttod als vermutete AEFI nach der Verabreichung von Focetria® wurde ein Kausalzusammenhang mit der Impfung unwahrscheinlich oder nicht bewertbar eingestuft.

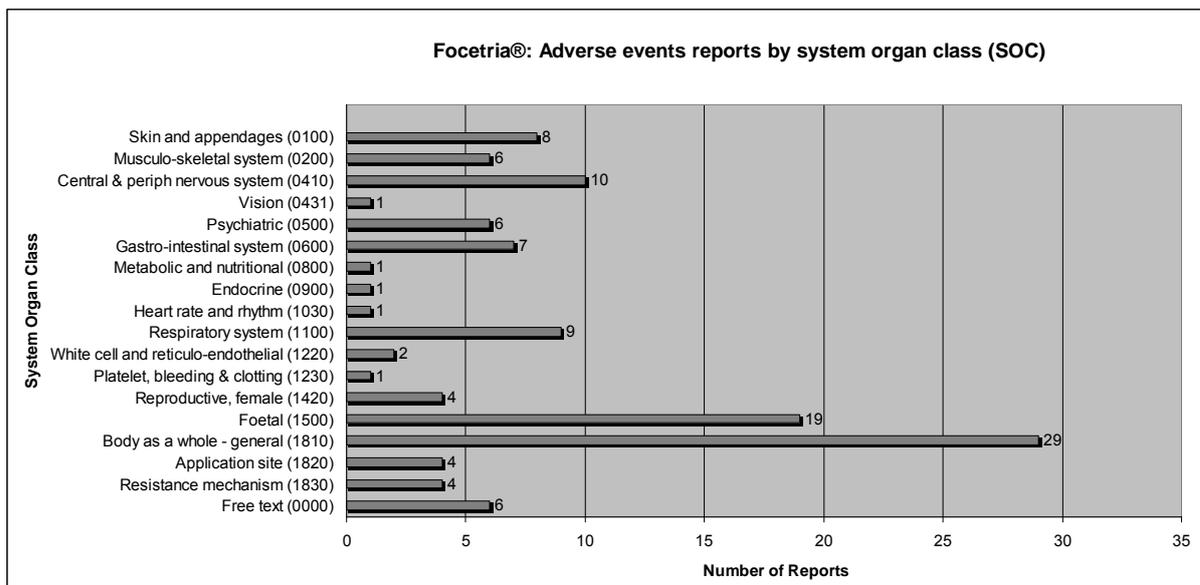
Tabelle 2: Die zehn häufigsten gemeldeten UAW nach Verabreichung von Focetria®

| Adverse Event (SOC = System Organ Class)* | Number of Reports (total reports = 58) |
|--|--|
| Drug exposure in pregnancy (SOC 1500) [†] | 19 (32%) |
| Fever (SOC 1810) | 16 (28%) |
| Intrauterine fetal death (SOC 1500) | 9 (16%) |
| Allergic reactions (SOC 1810) | 8 (14%) |
| Urticaria (SOC 0100) | 6 (10%) |
| Condition aggravated (SOC 1810) | 4 (7%) |
| Dyspnoea (SOC 1100) | 4 (7%) |
| Arthropathy (SOC 0200) | 4 (7%) |
| Injection site reaction (SOC 1820) | 4 (7%) |
| Vaccine Failure (SOC 1830) | 3 (5%) |

*Siehe nachfolgende Abbildung 1 für die einzelnen Organklassen (SOC)

[†]Das Bundesamt für Gesundheit empfahl, Schwangere mit Focetria® oder Celtura® zu impfen.

Abbildung 2:



Celtura®

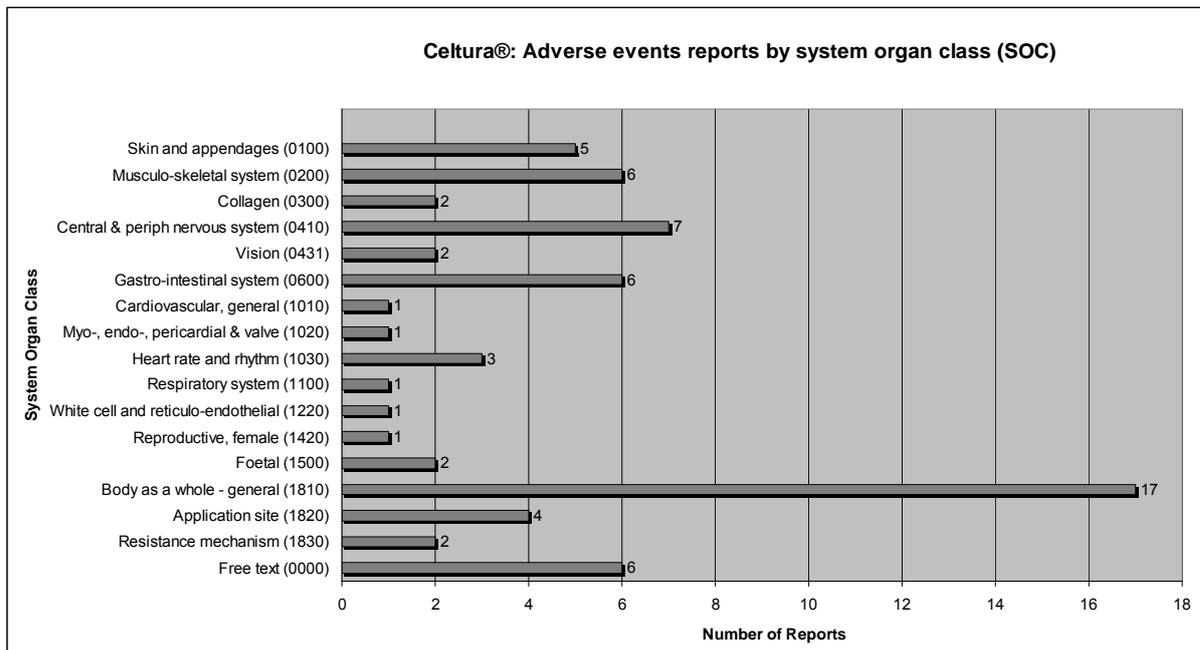
Alle Meldungen über vermutete UAW nach Immunisierung mit Celtura® sind nach Organklasse in Abbildung 3 ersichtlich. Die zehn häufigsten spontan gemeldeten AEFI im Zusammenhang mit Celtura® sind in Tabelle 3 aufgelistet, basierend auf 30 Meldungen.

Tabelle 3: Die zehn häufigsten gemeldeten UAW nach Verabreichung von Celtura®

| Adverse Event (SOC = System Organ Class)* | Number of Reports (total reports = 30) |
|---|--|
| Influenza-like symptoms (SOC 1810) | 6 (20%) |
| Rash (SOC 0100) | 5 (17%) |
| Fever (SOC 1810) | 5 (17%) |
| Allergic reactions (SOC 1810) | 5 (17%) |
| Urticaria (SOC 0100) | 4 (13%) |
| Paraesthesia (SOC 0410) | 4 (13%) |
| Nausea (SOC 0600) | 4 (13%) |
| Injection site reactions (SOC 1820) | 4 (13%) |
| Neuropathy (SOC 0410) | 3 (10%) |
| Vomiting (SOC 0600) | 3 (10%) |

*Siehe nachfolgende Abbildung 1 für die einzelnen Organklassen (SOC)

Abbildung 3



3.2 Analyse der Meldungen zu bestimmten unerwünschten Wirkungen

NB: Swissmedic verfolgt weiterhin allfällige Meldungen

3.2.1 Meldungen über UAW bei Kindern

Insgesamt betrafen 63 Meldungen in PaniFlow® Kinder unter 18 Jahren. In Anhang 2 wurden diese geschichtet nach Geschlecht und Alterskategorie (unter 3 Jahre, 3 bis 9 Jahre, 10 bis 17 Jahre). Zu den erwarteten UAW gehörten Meldungen über lokale Reaktionen, Lymphadenopathie und Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp. Bei Kindern war der Anteil der Meldungen von Fieber deutlich höher (34%) als bei Erwachsenen (21%), besonders bei Kindern zwischen 3 und 9 Jahren. Bei einem 7-monatigen Knaben wurde über Fieberkrämpfe berichtet; von denen er sich vollständig erholte. Die Meldungen über unerwartete medizinisch wichtige UAW betrafen 1 Fall von Krämpfen als Verschlimmerung einer bestehenden neurologischen Erkrankung (Rett-Syndrom) und abnorme Haltung teilweise mit Ticks (pädiatrische und neurologische Kriterien normal), 1 Fall von Herpes Zoster und 4 Fälle von Arthritis oder Arthralgie.

3.2.2 Meldungen über UAW bei schwangeren Frauen

Insgesamt betrafen 24 Meldungen in PaniFlow® schwangere Frauen (unter den 24 Meldungen waren 10 Frauen mit intrauterinem Fruchttod, siehe unten): 3 Frauen hatten Pandemrix® erhalten (keine AEFI, aber Impfstoffkontakt gemeldet), 2 Celtura® und 19 Focetria®. Es wurden 3 Fälle von Gesichtslähmungen gemeldet. Über Fieber wurde in 3 Meldungen berichtet, wobei ein Fall davon einer unabhängigen Infektion zugeschrieben wurde. Bei 16 Meldungen wurde ein Kausalzusammenhang mit der Impfung als «unwahrscheinlich» erachtet, weil andere Krankheiten vorlagen oder der Zeitpunkt der Beschwerden nicht plausibel war. Das Altersspektrum reichte von 22 bis 41 Jahre (Durchschnitt: 30,8 Jahre). Die Latenzzeit zwischen Impfung und AEFI betrug 0 bis 48 Tage. Eine Frau hatte eine Grippeinfektion (H1N1-Virus bestätigt), obwohl sie geimpft worden war, und musste sich einem Notfallkaiserschnitt unterziehen. Sowohl Mutter als auch Kind erholten sich gut.

3.2.3 Fälle von intrauterinem Fruchttod

Insgesamt wurden 10 Fälle von Fehl- oder Totgeburten gemeldet, 9 im Zusammenhang mit der Verwendung von Focetria® und 1 mit Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 22 bis 37 Jahre (Durchschnitt: 29,9 Jahre), die Latenzzeit nach der Impfung betrug 11 Tage (Spektrum 2 – 36 Tage). 5 Meldungen von Totgeburten betrafen Frauen im dritten Trimenon, 2 Meldungen das zweite Trimenon und 3 das erste Trimenon. Swissmedic verlangte zu allen Meldungen weitere Informationen. 4 Meldungen enthielten nicht genügend klinische Angaben zur Bewertung des Falls, 6 Meldungen betrafen Fälle mit vorbestehenden Erkrankungen, weshalb ein Zusammenhang mit der Impfung als «unwahrscheinlich» eingestuft wurde. Die Hintergrundrate für Totgeburten beträgt in Westeuropa 4 auf 1000 Geburten.⁶

3.2.4 Meldungen über UAW bei Patienten mit Organtransplantaten

Insgesamt wurden in PaniFlow® 3 Fälle von UAW bei Patienten mit Organtransplantaten gemeldet, 2 im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix® und 1 mit Focetria®. Das Altersspektrum reichte von 13 bis 61 Jahre, 2 Betroffene waren Frauen. Ein Patient mit einer transplantierten Niere hatte eine bestätigte H1N1-Infektion, wobei die Symptome 1 Woche nach 2 Dosen Focetria® einsetzten. Bei einem Patienten mit transplantierte Leber trat ein Monat nach der Pandemrix®-Impfung eine Polyarthrit auf, weitere Informationen waren nicht erhältlich. Die dritte Meldung betraf einen Patienten mit transplantierte Lunge, bei dem es 15 Tage nach der Impfung mit Pandemrix® zu einer Abstossung des Transplantats kam. Die Reaktion wurde mit medizinischen Massnahmen

erfolgreich unter Kontrolle gebracht. Zwei Fälle von Transplantatabstossungen nach der Impfung wurden im System für Spontanmeldungen in Schweden gemeldet. Eine Analyse ergab keinen Kausalzusammenhang.⁷ In der europäischen Pharmacovigilance (EudraVigilance) wurden bis zum 6. Juni 2010 keine weiteren Fälle beschrieben.⁸

3.2.5 Krämpfe

Insgesamt wurden 5 Fälle von Krämpfen bei 3 Frauen und 2 Männern gemeldet, die zwischen 5 und 78 Jahre alt waren (Durchschnitt: 36,8 Jahre). Vier Meldungen betrafen Pandemrix®, 1 Focetria®. In 4 Fällen war eine bestehende neurologische Erkrankung vorhanden, in einem kam es zu einem generalisierten Anfall bei einem Patienten ohne Epilepsievorgeschichte.

3.2.6 Todesfälle

Insgesamt wurden 18 Todesfälle gemeldet, 16 im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix®, 1 mit Celtura® und 1 mit Focetria®. Das Altersspektrum reichte von 53 bis 88 Jahre, 16 Fälle betrafen Männer. Bei allen Meldungen wurden weitere Angaben verlangt, unter anderem zur Todesursache, sowie allfällig vorhandene Autopsieberichte. Alle 18 Patienten hatten vorbestehende schwere Erkrankungen wie Herz- oder Lungenkrankheiten oder Krebs im Spätstadium. Ein Kausalzusammenhang mit der Impfung wurde als «unwahrscheinlich» eingestuft. Die Todesfallstatistiken zeigen, dass in der Schweiz täglich 167 Menschen sterben.⁹

3.2.7 Guillain-Barré-Syndrom

Es wurden 2 bestätigte Fälle von Guillain-Barré-Syndrom (GBS) in PaniFlow® gemeldet, die den Diagnosekriterien «Brighton Level 1» für das GBS entsprachen (www.brightoncollaboration.org). Beide Meldungen betrafen Männer im Alter von über 60 Jahren, mit einer Latenzzeit der Symptome von 7 bzw. 19 Tagen nach der Impfung mit Pandemrix®. In beiden Fällen waren Intensivpflege und Intubation notwendig. Beide Patienten erholten sich danach schrittweise. Ein Kausalzusammenhang wurde als «möglich» eingestuft. Es wurden zwei weitere Fälle gemeldet, bei denen zuerst ein Verdacht auf GBS bestand, bei denen sich jedoch später zeigte, dass die Diagnosekriterien nicht erfüllt waren. Der erste Bericht betraf eine 53-jährige Frau mit einer länger zurückliegenden GBS-Vorgeschichte, die 2-3 Tage nach der Impfung über sensomotorische Störungen klagte. Die Symptome entsprachen nicht den Diagnosekriterien für ein rezidivierendes GBS und waren selbstlimitierend. Der andere Bericht betraf einen 47-jährigen Mann, dessen komplexe neurologische Symptome später auf eine (nicht im Zusammenhang mit der Impfung stehende) vermutete Zytomegalievirus-Infektion zurückgeführt wurden.

Das GBS wird selten als AEFI im Zusammenhang mit einer Grippeimpfung gemeldet, und es ist bekannt, dass es mit verschiedenen anderen Faktoren wie einer kurz zuvor durchgemachten Infektion zusammenhängen kann. Die jährliche Hintergrundrate von GBS liegt bei mehr als 1 von 100'000 Menschen und steigt mit zunehmendem Alter.¹⁰

3.2.8 Herpes Zoster

Insgesamt wurden 13 Fälle von Herpes Zoster gemeldet, 11 nach Impfung mit Pandemrix® und 2 nach Gabe von Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 15 bis 83 Jahre (Durchschnitt: 50 Jahre), 8 Fälle betrafen Männer. Herpes Zoster ist eine unerwartete AEFI, und Swissmedic rief dazu auf, weitere Fälle solcher AEFI zu melden.

Die jährliche Hintergrundrate für Herpes Zoster (unabhängig von Impfungen) liegt bei mehr als 1 von 1000 bei über 14-jährigen Personen.¹¹

3.2.9 Allergische Sofortreaktionen

Insgesamt wurden 20 Fälle von allergischen Sofortreaktionen mit Schweregrad III (n=15) und IV (n=5) gemeldet. Alle Patienten wurden medizinisch betreut und erholten sich gut. Eine Reaktion vom Grad III liegt vor bei Atemsymptomen mit oder ohne Angioödem und mit oder ohne Urtikaria. Beim Grad IV handelt es sich um die stärkste Form von allergischen Reaktionen mit signifikanter hämodynamischer Instabilität wie Kreislaufschock, Hypotonie oder Tachykardie. Die geschätzte Gesamtrate für Grad-IV-Reaktionen (anaphylaktischer Schock) betrug 0,38 pro 100'000 verabreichte Dosen.

Von den 20 Meldungen standen 17 im Zusammenhang mit der Anwendung von Pandemrix® und 3 mit Focetria®. Das Durchschnitts- und Medianalter lag bei 33 Jahren, das Altersspektrum reichte von 1 bis 72 Jahre. Bei den meisten Fällen (n = 15) handelte es sich um Frauen. In 85% der Fälle mit Grad III oder IV wurden die Chargennummern angegeben (n=17), es war kein Clustering festzustellen.

3.2.10 Entzündliche Arthritis und Vaskulitis

Insgesamt wurden 20 Fälle gemeldet, 15 im Zusammenhang mit Pandemrix®, 4 mit Focetria® und 1 mit Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 2 bis 82 Jahre (Durchschnitt: 48 Jahre), 8 Fälle betrafen Männer. Die Latenzzeit zwischen Impfung und Einsetzen der Symptome betrug 0 bis 10 Tage. In 8 Fällen bestand eine Vorgeschichte mit entzündlicher Arthritis, in 3 Fällen lagen genügend Angaben vor, um bestimmen zu können, dass ein Kausalzusammenhang mit der Impfung aufgrund des zeitlichen Ablaufs und anderer gesundheitlicher Beschwerden «unwahrscheinlich» war. In einem Bericht wurde Polyarthritits bei einem Patienten mit einer früheren Lebertransplantation beschrieben.

3.2.11 Multiple Sklerose

Insgesamt wurden 5 Fälle von Multipler Sklerose gemeldet, 4 im Zusammenhang mit Pandemrix® und 1 mit Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 31 bis 63 Jahre (Durchschnitt: 45 Jahre), alle Meldungen betrafen Frauen. In vier Fällen bestand eine Vorgeschichte mit Multipler Sklerose. Bei einer Meldung handelte es sich um eine neue Diagnose, die durch umfangreiche Untersuchungen bestätigt wurde. Die Latenzzeit zwischen Impfung und Einsetzen der Symptome betrug 0 bis 14 Tage. In 4 Fällen lagen genügend Angaben vor, um bestimmen zu können, dass ein Kausalzusammenhang mit der Impfung aufgrund des zeitlichen Ablaufs «unwahrscheinlich» war.

3.2.12 Schwere Myalgie

Insgesamt wurden 11 Fälle von schwerer Myalgie gemeldet, die sich nicht auf die Einstichstelle beschränkten. 10 Meldungen betrafen Pandemrix® und 1 Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 26 bis 66 Jahre (Durchschnitt: 50 Jahre), 4 Fälle betrafen Männer. Die Symptome setzten 0 bis 3 Tage nach der Impfung ein. Die meisten Fälle konnten erfolgreich mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Medikamenten behandelt werden. In den meisten gemeldeten Fällen verschwand die Myalgie innerhalb von 2-3 Wochen, in 5 Fällen dauerten die Myalgie und die Behandlung mehr als 2 Monate. Bei einer Patientin wurde nach eingehenden Abklärungen eine Neuerkrankung an Polymyalgia rheumatica ohne Arteriitis cranialis diagnostiziert.

3.2.13 Neuropathie (ohne Guillain-Barré Syndrom)

Insgesamt wurden 23 Fälle gemeldet, 20 im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix® und 3 mit Celtura®. Das Altersspektrum reichte von 22 bis 74 Jahre (Durchschnitt: 43 Jahre), 12 Fälle betrafen Männer. Die Symptome setzen 0 bis 21 Tage nach der Impfung ein. Die meisten Fälle von Parästhesie waren selbstlimitierend und die Symptome dauerten einige Stunden bis 35 Tage. Drei Patienten wurden eingehender untersucht und eine Neuritis diagnostiziert: In zwei Fällen handelte es sich um eine selbstlimitierende Mononeuritis; bei einem Patienten wurde ein Parsonage-Turner-Syndrom diagnostiziert, eine Form von Neuritis, die im Zusammenhang mit der Injektion an sich, unabhängig von der verabreichten Substanz, stehen könnte.

3.2.14 Schwere Hautreaktionen

Insgesamt wurden 3 Fälle im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix® gemeldet. Das Altersspektrum reichte von 39 bis 83 Jahre, 1 Fall betraf einen Mann. Die Symptome traten bei allen 3 Fällen innerhalb von 2 Tagen nach der Impfung auf. Die Diagnosen waren Erythema exsudativum multiforme, allergische, mit systemischen Symptomen einhergehende Vaskulitis und lokale Hautexfoliation. Alle drei Patienten erholten sich wieder. Andere Grunderkrankungen und Expositionen wurden nicht ausgeschlossen.

3.2.15 Uveitis

Insgesamt wurden 3 Fälle im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix® gemeldet. Das Altersspektrum reichte von 45 bis 62 Jahre, 2 Fälle betrafen Männer und in 2 Fällen bestanden zuvor Augenbeschwerden. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Symptome betrug 1-2 Tage. Alle 3 Patienten wurden augenärztlich behandelt und erholten sich.

3.2.16 Impfversagen

Insgesamt wurden 7 Fälle gemeldet, 4 im Zusammenhang mit der Verwendung von Pandemrix® und 3 mit Focetria®. Das Altersspektrum reichte von 13 bis 60 Jahre, 5 Fälle betrafen Männer. Bei allen Fällen bestand eine «bestätigte» H1N1-Infektion. Das Intervall zwischen der Impfung und dem Einsetzen der Grippesymptome lag in 6 Fällen zwischen 7 und 47 Tagen, wobei mit Ausnahme eines Falles alle mehr als 13 Tage nach der Impfung auftraten. In einem Fall wurde die H1N1-Infektion zwischen den Impfungen erworben. Vier Patienten hatten vorbestehende Erkrankungen, unter anderem eine Immunschwäche, bei denen das Risiko für Grippekomplikationen als erhöht gilt. Keine Impfung ist 100% wirksam, und die Wirksamkeit der H1N1-Impfstoffe wurde nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

4. Schlussfolgerungen

PaniFlow® erwies sich als nützliches und effizientes internetbasiertes Meldesystem, mit dem AEFI im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 frühzeitig erkennbar wurden und das die meisten medizinischen Fachpersonen akzeptierten. Die Chargennummer wurde in den Meldungen meistens angegeben und ist ein wichtiges Element der Pharmacovigilance. Eine frühzeitige Überwachung war nur dank des grossen Engagements der medizinischen Fachpersonen möglich. Das Erfassen

der Meldungen bedeutete für sie eine zusätzliche Aufgabe bei einer bereits hohen Arbeitsbelastung.

Es ist anzumerken, dass bei der Bewertung der Häufigkeit von UAW aufgrund individueller Meldungen im Rahmen eines spontanen Überwachungssystems gewisse Vorbehalte bestehen. Dazu gehört die Tatsache, dass nur ein Teil der aufgetretenen Reaktionen tatsächlich gemeldet werden, dass nicht immer alle klinischen Informationen und vollständige Differentialdiagnosen vorliegen und dass zum Teil die Angaben zur Bezugsgrösse fehlen. Die medizinischen Fachpersonen wurden auch angewiesen, dass mildere AEFI wie vorübergehende Symptome oder lokale Reaktionen nicht in PaniFlow® erfasst werden müssen.

Die Angaben aus der Datenbank PaniFlow® zeigen, dass die häufig gemeldeten unerwünschten Wirkungen nach einer Impfung gegen die pandemische Grippe H1N1 (2009) den UAW entsprachen, die in den klinischen Versuchen beschrieben wurden und die sich mit dem Postmarketing-Profil von Impfstoffen gegen die saisonale Grippe deckten. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren identisch mit den erwarteten UAW gemäss Produktmonografie und mit den Erfahrungen anderer Länder mit demselben Produkt. Swissmedic überprüft die Produktinformation für diese Impfstoffe im Hinblick auf Aktualisierungen auf der Grundlage von PaniFlow® und von internationalen Datenbanken. Swissmedic ruft weiterhin dazu auf, schwere oder unerwartete UAW zu melden, damit allfällige Signale überwacht werden können. Weitere Pharmacovigilance-Erfahrungen aus anderen Ländern und entsprechende epidemiologische Studien werden sorgfältig verfolgt, unter anderem Daten zu den einzelnen Produkten und über adjuvierte und nicht-adjuvierte Impfstoffe.

5. Literatur

1. Anon. Celtura®. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® (Medical Compendium of Switzerland). German or French.* 2009.
2. Anon. Focetria®. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® (Medical Compendium of Switzerland). German or French.* 2009.
3. Anon. Pandemrix®. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® (Medical Compendium of Switzerland). German or French.* 2009.
4. WHO. Causality assessment of adverse events following immunization. *Weekly Epidemiological Record* 2001;12(76):85-92.
5. WHO. Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment aide memoire. www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf
6. Say L, Donner A, Gulmezoglu AM, Taljaard M, Piaggio G. The prevalence of stillbirths: a systematic review. *Reprod Health* 2006;3:1.
7. European Medicines Agency. Third pandemic pharmacovigilance weekly update 16 December 2009. *EMA/821276/2009, Patient Health Protection* 2010.
8. European Medicines Agency. Twentieth pandemic pharmacovigilance update 18 June 2010. *EMA/395118/2010, Patient Health Protection* 2010.
9. BFS. Todesursachenstatistik 2005 und 2006 (German) [Statistics on cause of death]. *Bundesamt für Statistik* 2008.
10. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009;374(9707):2115-22.
11. Di Legami V, Gianino MM, Atti MC, Massari M, Migliardi A, Tomba GS, et al. Epidemiology and costs of herpes zoster: background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine* 2007;25(43):7598-604.