

Pharmacovigilance der Impfung gegen humane Papillomaviren – Rückblick vier Jahre nach Marktzulassung

Die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) ist im Allgemeinen gut verträglich: Die in der Fachinformation aufgeführten Vorsichtsmassnahmen sind jedoch zu beachten.

In der Schweiz sind zwei Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV) zugelassen und auf dem Markt erhältlich: Cervarix® und Gardasil®. Beide Impfstoffe werden zur Prävention von Malignomen im weiblichen Genitalbereich, die durch HPV-Typ 16 und 18 hervorgerufen werden, eingesetzt. Gardasil® als quadrivalenter Impfstoff (HPV-Typ 16, 18 sowie 6 und 11) beugt zusätzlich äusseren Genitalwarzen vor.

Die Impfung ist allgemein gut verträglich und wird vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) für Mädchen ab 11 Jahren empfohlen. Verabreicht werden 3 Dosen intramuskulär, wobei zwischen der 1. und der 2. Impfung ein Intervall von einem Monat und zwischen der 2. und 3. Impfung ein Intervall von mindestens 3 Monaten eingehalten werden muss.

Bei Swissmedic sind seit 2007 zu Gardasil® 117 Meldungen von unerwünschten Impfeignissen (UIE) bei jungen Frauen zwischen 12 und 35 Jahren eingegangen. Zu Cervarix® gingen noch keine Meldungen ein, was sich damit erklären lässt, dass die Zulassung von Gardasil® bereits 2006 erfolgte und diejenige von Cervarix® erst im Frühjahr 2010. Gemeldet wurden Ereignisse, die nach der Impfung beobachtet wurden: Daraus kann nicht auf einen unmittelbaren Kausalzusammenhang geschlossen werden.

Aus einem Spontanmeldesystem lassen sich keine Inzidenzen von unerwünschten Wirkungen ableiten, denn es wird nur ein Teil der Ereignisse gemeldet, und in der Regel fehlen die Expositionsdaten. Im Rahmen der kantonalen Impfprogramme gegen HPV wurden im Schuljahr 2008/09 300 000 Dosen und 2009/10 120 000 Dosen ausgeliefert. Wie viele junge Frauen jedoch ausserhalb dieser Programme seit 2006 geimpft wurden, ist nicht bekannt. Weltweit wurden über 61 Millionen Dosen verabreicht.

Die überwiegende Mehrzahl der gemeldeten UIE zu Gardasil® verliefen mild und selbstlimitierend. So betrafen lediglich 15/117 Meldungen schwerwiegende (z.B. zu einer Hospitalisation führende) und 18/117 Meldungen medizinisch wichtige UIE. Bei 4 dieser Meldungen war kein Outcome angegeben, 3 Patientinnen hatten sich zur Zeit der Meldung noch nicht erholt, die übrigen 26 betroffenen Frauen haben sich vollständig erholt. Bei den schwerwiegenden UIE handelte es sich um Synkopen mit Komplikationen, Fieber mit Begleiterscheinungen, die stationär abgeklärt wurden, protrahierte Myalgien und Arthralgien sowie um einen Bericht von Encephalomyelitis (s.u.).

Die Hälfte der gemeldeten UIE betrifft die zwei Organklassen *Nervensystem* und *Körper als Ganzes* und ein weiteres Drittel das *Verdauungssystem*. Im Vordergrund stehen Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Fieber und Synkopen. In einem Fall führte die Synkope zu einem Sturz mit Schädelbruch und leichter Subarachnoidalblutung. Das Auftreten von Synkopen in Zusammenhang mit Impfungen im Adoleszentenalter ist eine gut dokumentierte Erscheinung [1], weshalb die Impfung wie auch eine anschliessende Beobachtungsphase von mindestens 15 Minuten im Sitzen oder Liegen erfolgen soll.

Vereinzelte Meldungen betreffen allergische Reaktionen, die mild und selbstlimitierend waren. Es sind bei Swissmedic keine Meldungen zu Anaphylaxie eingegangen. Solche Berichte sind allerdings in der Datenbank der WHO, die inzwischen über 5 Mio. Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (inkl. Impfstoffe) aus aller Welt umfasst, zu finden. Daten aus Australien [2] weisen darauf hin, dass es sich bei der Anaphylaxie um eine sehr seltene Erscheinung handelt,

die jedoch mit 2,6 Meldungen pro 100 000 Dosen (95% CI 1,0–5,3 pro 100 000) etwas häufiger als bei anderen Impfstoffen ist. Frühere Untersuchungen zu anderen Impfstoffen, die Kindern und Jugendlichen verabreicht werden, geben Inzidenzen von 0 bis 3,5 pro Million Dosen an. Da jedoch eine schwere allergische Reaktion prinzipiell nach jeder parenteralen Arzneimittelverabreichung möglich ist, sollte die notwendige Ausrüstung immer bereitstehen und sollten die geimpften Personen beobachtet werden, sodass gegebenenfalls die notwendigen therapeutischen Massnahmen umgehend ergriffen werden können.

In einer Meldung wurde über das Auftreten einer Hirnstammencephalitis mit Abducensparese ca. einen Monat nach der zweiten Dosis Gardasil® berichtet. Ob es sich dabei um eine Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose handelt und ob diese durch die Impfung getriggert wurde, ist aufgrund der vorliegenden Angaben nicht beurteilbar. In der WHO-Datenbank betreffen 26/13 108 UIE zur HPV-Impfung (alle Produkte) Multiple Sklerose. International wurden vereinzelte Fälle von akuter disseminierter Encephalomyelitis nach Gardasil®-Impfung gemeldet.

Eine weitere Meldung betrifft eine venöse Unterschenkelthrombose bei einer jungen Frau, anamnestisch ohne Risikofaktoren. Die Abklärung einer eventuellen Gerinnungsstörung steht noch aus. Bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA sind ebenfalls Meldungen zu venösen thromboembolischen Ereignissen nach HPV-Impfung eingegangen: 90% der betroffenen Frauen wiesen vorbestehende Risikofaktoren für venöse Thromboembolien auf [3].

In der Presse wurde 2008 über Todesfälle nach HPV-Impfungen berichtet. Die WHO-Datenbank zählt 4 Todesfälle, die FDA hat bis Ende 2008 32 Todesfälle registriert: 8 Meldungen konnten nicht bestätigt werden, 20 Todesfälle waren auf schwerwiegende vorbestehende Erkrankungen zurückzuführen, und 4 blieben ungeklärt. Swissmedic wurden keine Todesfälle gemeldet.

Anfang Februar 2009 wurde über zwei Fälle von schweren, protra-

hierten Krampfanfällen nach HPV-Impfung in Spanien berichtet. Da beiden betroffenen Mädchen Impfstoff aus der gleichen Charge verabreicht wurde, wurden extensive Abklärungen in Bezug auf Qualität vorgenommen, ohne dass irgendwelche Abweichungen festgestellt wurden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA beurteilte den Kausalzusammenhang dieser Krampfanfälle mit dem Impfstoff als unwahrscheinlich.

Swissmedic überwacht laufend das Sicherheitsprofil aller Impfstoffe: bitte melden Sie beobachtete unerwünschte Wirkungen (auch Verdachtsfälle) an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren mittels des gelben Meldeformulars. Das Formular kann auch elektronisch ausgefüllt und verschickt werden. Sie finden es auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch → Direkt zu → Meldung unerwünschter Wirkungen), im Arzneimittelkompendium der Schweiz, oder Sie können es bei Swissmedic oder bei den regionalen Pharmacovigilance-Zentren anfordern. ■

Mitgeteilt von:
Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Dr. med. Pia Caduff-Janosa
Leiterin Einheit Vigilance
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Hallerstrasse 7
3000 Bern 9
Telefon direkt 031 323 86 23
E-Mail: pia.caduff@swissmedic.ch

Literatur

1. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 255–9.
2. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008; 179: 509–10.
3. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C. et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750–757.