

Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe

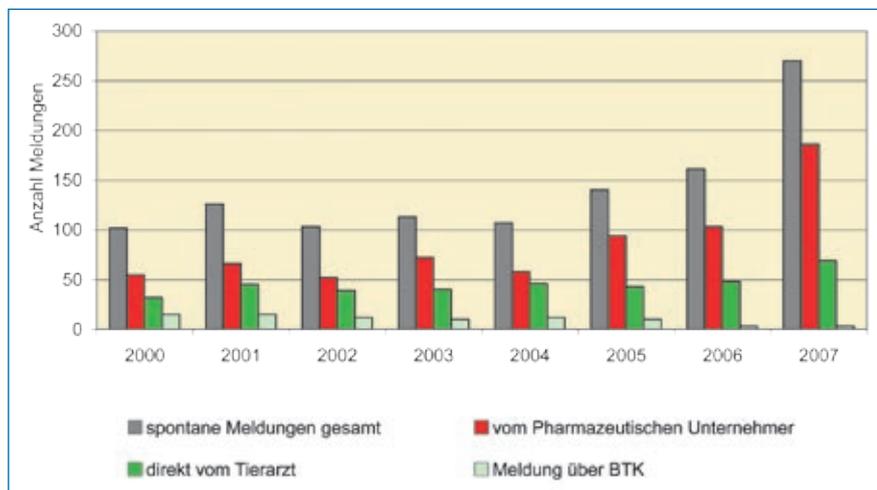
Zur Analyse der im Jahr 2007 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann,
Alexander Mergel
und Klaus Cußler

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) die nach Applikation von immunologischen Tierarzneimitteln (Impfstoffe, Seren oder Immunmodulatoren) beim Tier auftreten, werden im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) registriert und wissenschaftlich bearbeitet. Dazu gehören auch Fälle, bei denen ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit vorliegt. Weiterhin erfasst das PEI Meldungen über Zwischenfälle mit diesen Tierarzneimitteln beim Menschen. In der Regel sind das versehentliche Selbstinjektionen. An das PEI adressierte Berichte zu pharmazeutischen Tierarzneimitteln werden an das dafür zuständige Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) weitergeleitet.

Tierimpfstoffverordnung regelt Berichtspflicht der Impfstoffhersteller über UAW-Meldungen neu

Mit dem Inkrafttreten der neuen Tierimpfstoffverordnung sind die Impfstoffhersteller verpflichtet, regelmäßig periodische Sicherheitsberichte über sämtliche gemeldeten Nebenwirkungen zu erstellen und der Zulassungsbehörde vorzulegen. Ist ein Impfstoff neu zugelassen, wird zwei Jahre im Halbjahresrhythmus, später für zwei Jahre im Einjahresrhythmus berichtet. Bei etablierten Impfstoffen verlängert sich das Berichtsintervall auf drei Jahre. Entsprechend entfällt die bisher übliche Meldung der jährlichen Statistik über die Nebenwirkungen. Daher werden an dieser Stelle zunächst nur die im Jahr 2007 spontan aus Deutschland eingetroffenen UAW-Meldungen besprochen.



	spontane Meldungen gesamt	vom Pharmazeutischen Unternehmer	direkt vom Tierarzt	Meldung über BTK
2000	102	55	32	15
2001	126	66	45	15
2002	103	52	39	12
2003	113	72	40	10
2004	107	58	46	12
2005	140	94	43	10
2006	161	103	48	3
2007	270	186	69	3

Abb. 2: Entwicklung des spontanen UAW-Meldeaufkommens bei Tierimpfstoffen in den Jahren 2000 bis 2007

Insgesamt erreichten uns 270 Meldungen. Die Mehrzahl kommt mit 186 Berichten direkt vom pharmazeutischen Unternehmer. Von Tierärzten wurden 69 Meldungen übermittelt. Weitere Meldequellen sind Ärzte

und zunehmend auch die Tierbesitzer. Drei Berichte wurden uns über die Bundestierärztekammer zugeleitet. Die **Abbildung 1** zeigt den prozentualen Anteil der Quellen am Meldeaufkommen.

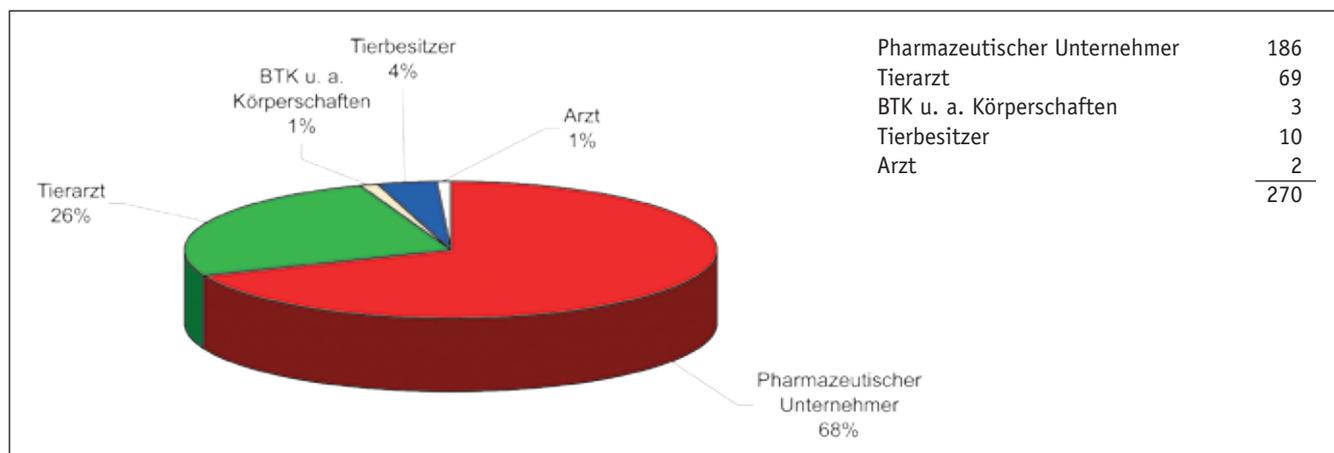
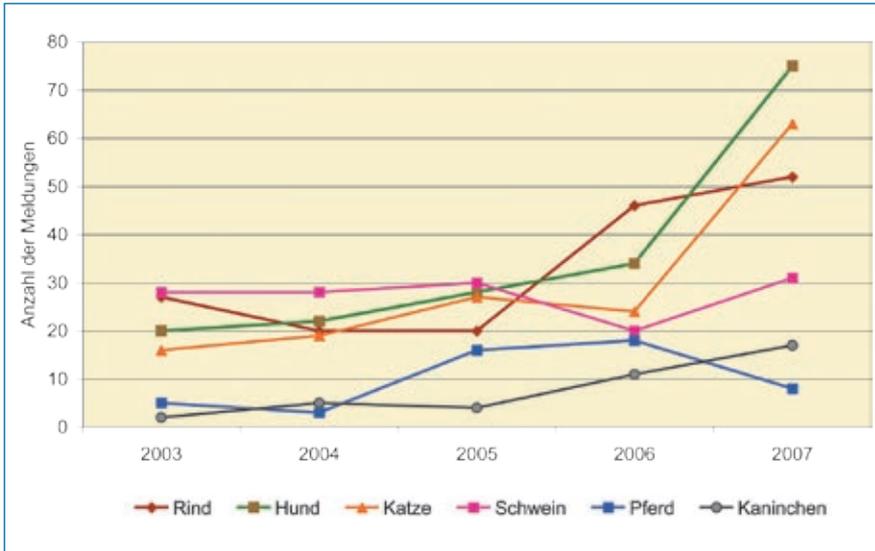


Abb. 1: Relativer Anteil der Quellen von spontanen UAW-Meldungen zu Tierimpfstoffen im Jahr 2007



	2003	2004	2005	2006	2007	bis 30. Juni 2008 (ohne BT)	ohne BT	bis 30. Juni 2008	davon BT
Rind	27	20	20	46	52	29	29	52	23
Hund	20	22	28	34	75	74		74	
Katze	16	19	27	24	63	26		26	
Schwein	28	28	30	20	31	32		32	
Pferd	5	3	16	18	8	11		11	
Kaninchen	2	5	4	11	17	5		5	
Nerz	0	1	3	1	0	0		0	
Frettchen	1	0	1	0	1	0		0	
Huhn	1	0		0	2	1		1	
Schaf/Ziege	0	1	0	1	3	0	0	11	11
Taube	3	0	1	2	3	1		1	
Mensch	0	3	10	6	15	6		6	1
		102	140	163	270	185		219	

Abb. 3: Aufschlüsselung der Anzahl spontaner Meldungseingänge auf die Tierarten seit 2003

Signifikanter Anstieg des Meldeaufkommens von Impfreaktionen bei Hund und Katze

Der Vergleich unter Einbeziehung der Meldedaten aus den Vorjahren in **Abbildung 2** offenbart einen deutlichen Anstieg der spontan eingetroffenen Meldungen seit dem Jahr 2006. Eine Aufschlüsselung hinsichtlich der Tierarten in **Abbildung 3** zeigt, dass der Anstieg vor allem durch vermehrte Meldungen bei Hunde- und Katzenimpfstoffen ausgelöst wurde. Diese Tendenz setzt sich auch in 2008 fort. Die intensive Erörterung der Thematik „Nebenwirkungen“ in der Öffentlichkeit sowie die regelmäßige Berichterstattung nicht nur an dieser Stelle werden als Gründe für den Anstieg der Meldungen bei Hund und Katze diskutiert. Hinzu kommt der interaktive Informationsaustausch von Hunde- und Katzenzüchtern über Gesundheitsprobleme im Internet, was sich in der Zunahme der Meldungen niederschlägt, die direkt von Tierbesitzern eingehen.

Symptomatik und Pathogenese der Impfreaktionen

Allergische Reaktionen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen, die nach der Impfung festgestellt werden. Allerdings erfolgt die Diagnose ausschließlich anhand der Symptomatik. Bei Soforttyp-Allergie werden Schockreaktionen, beeinträchtigte Atmung, Erbrechen, Pruritus oder auch Kopfdeme beschrieben. Lang anhaltende lokale Schmerzen deuteten meist auf eine Artusreaktion hin, die auch mit Nekrosen einhergehen kann. Immunkomplexe, die zu Vaskulitiden an der Impfstelle führen, können auch eine lokale Alopezie auslösen. Die Komplexbildung von Impfantigen und Antikörper kann auch entfernt von der Injektionsstelle zu Störungen führen. Berichte über ein verändertes Wesen, eine Beeinträchtigung des Bewegungsapparates oder sogar Sehrstörungen könnten darauf zurückzuführen sein.

Generell ist der Wissensstand über die Ursache solcher Nebenwirkungen lückenhaft.

Vielen Reaktionen wird eine allergische Ätiopathogenese zugeschrieben. Gerade bei der Erstimpfung von Jungtieren ist das anzuzweifeln, da eine vorangehende Sensibilisierung schwer zu erklären ist. Eine direkte Interaktion des Impfantigens mit funktionellen Rezeptoren wäre zu vermuten, allerdings stehen experimentelle Belege dazu aus.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten Hund

Im Jahr 2007 erreichten das PEI 75 spontane Meldungen. Im Vergleich zu den Vorjahren (2005: 28; 2006: 34) ist das ein deutlicher Anstieg. Die Mehrzahl der Meldungen mit einem Anteil von 49 Prozent erreichte uns von den Zulassungsinhabern. Weitere 42 Prozent kamen vom Tierarzt, vier Prozent direkt von Tierbesitzern. Ein Fall wurde direkt von der Tierklinik gemeldet.

Zweifelsfrei wird die Meldestatistik mit 52 Meldungen von den Kombinationsimpfstoffen mit drei und mehr Antigenkomponenten (Staupe, Parvo, HCC, Parainfluenza 2, Leptospirose und Tollwut) angeführt. Zur Leptospiroseimpfung als Einzelimpfung erreichten uns sieben, zu Borrelien- fünf, zur Tollwut- und zur Trichophytie-/Mikrosporie-Impfung je zwei Meldungen. Weitere fünf Meldungen lagen zu einem Paramunitätsinducer vor.

Einem allergischen Geschehen lassen sich 32 Meldungen zuordnen. Allerdings variiert die klinische Ausprägung bei unterschiedlichem Schweregrad. Meist wird über eine Ödembildung im Kopfbereich berichtet, häufig kombiniert mit Pruritus. In 20 Fällen kam es zu einem lebensbedrohlichen Schockgeschehen. Auch dann, wenn nach der Impfung über Erbrechen oder Durchfall berichtet wurde, ist eine allergische Genese infolge Aktivierung der Mukosa-Mastzellen im Magen-Darm-Trakt zu vermuten.

Ein eher seltenes Bild der Impfreaktion beim Hund ist der gestörte Bewegungsablauf, der auf eine mögliche zentralnervöse Beeinträchtigung zurückzuführen ist. Zu diesem klinischen Bild liegen uns zehn Meldungen vor. Möglicherweise steht diese Symptomatik im Zusammenhang mit temporären Immunkomplexablagerungen.

Lokale Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle oder die Bildung von Abszessen wurden in zehn Fällen gemeldet.

Beanstandungen über mangelhafte Wirksamkeit erreichten uns je zweimal bei der Borreliose- und zur Parvovirusimpfung sowie einmal bei Staupe. Zu den Beanstandungen über mangelhafte Wirksamkeit beim Hund gehören auch Meldungen, in denen trotz ordnungsgemäßer Tollwutimpfung ein virusneutralisierender Antikörpertiter von 0,5 IU/ml nicht erreicht wurde. Hierzu wurde vom Institut für Veterinärmedizinische Virologie der der Justus-Liebig-Universität in Gießen und dem PEI eine gesonderte Studie durchgeführt, über deren Ergebnisse in Kürze an dieser Stelle berichtet wird. Geht man von etwa drei Millionen jährlich

vorgenommenen Impfungen beim Hund aus, lässt sich bei den vorliegenden Meldungen mit insgesamt 127 betroffenen Tieren eine Inzidenz von 0,0042 Prozent ermitteln. Diese Zahlen belegen ein hohes Maß an Sicherheit der Impfstoffe beim Hund.

Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 63 spontane Meldungen ein (Vorjahre 2006: 24; 2005: 27). Davon stammten fünf Meldungen von Tierbesitzern bzw. Züchtern, 15 vom behandelnden Tierarzt und 43 Meldungen vom Impfstoffhersteller.

Unter den beteiligten Impfstoffen dominieren auch hier mit 47 Meldungen die Mehrfachimpfstoffe mit Komponenten des felinen Parvo-, Rinotracheitis-, und Calicivirus, oft kombiniert mit Tollwut-, Chlamydia- und Katzenleukämie-Antigen. Weitere vier Meldungen betreffen Tollwutvakzine monovalent, sowie ein Antiserum vom Pferd. Des Weiteren gab es jeweils eine Meldung zu einem Paramunitätsinducer, eine Meldung zum FIP-Impfstoff, sowie eine weitere Meldung zur *Microsporium*-Vakzine.

Impfreaktionen bei der Katze zeichnen sich durch ein sehr variables klinisches Bild aus. In 22 der 43 gemeldeten Fälle sprechen die beobachteten Symptome wie Pruritus, Gesichtssödem, Erbrechen, Dyspnoe, Tachykardie für eine allergische Reaktion.

In weiteren zehn Fällen wird über eine erhöhte Unruhe, Ängstlichkeit sowie über eine Wesensveränderung berichtet.

Unter den lokalen Reaktionen am Injektionsort gab es einige Meldungen zum Felinen Sarkom. In vier Fällen wurde ein Abortgeschehen bzw. die Entwicklung von lebensschwachen Katzenwelpen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gemeldet. Das betrifft zweimal die Impfung gegen Katzenleukose sowie eine Impfung gegen Infektionen mit *Bordetella bronchiseptica*.

Der Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit wurde zwölfmal geäußert. Das betrifft mit acht Berichten vor allem die Impfungen gegen Panleukopenie, zweimal den Katzenschnupfen sowie einmal die Impfung gegen eine FIP-Infektion.

Pferd

Im Berichtszeitraum 2007 erreichten uns lediglich acht spontan eingegangene Meldungen (Vorjahre: 2006: 18, 2005: 16). Davon stammen fünf Meldungen vom Hersteller, zwei vom Tierarzt und eine Meldung vom Tierhalter.

Betroffen sind Impfstoffe gegen Equine Influenza oder EHV1 bzw. 4, teils in Kombination mit Tetanustoxoid. Weitere Meldungen lagen zum monovalenten Tollwutimpfstoff und zur Trichophytievakzine vor.

Berichtet wurde mehrfach über eine massiv ausgeprägte Urtikaria oder deutliche Schwellungen an der Injektionsstelle. In einem Fall wurden drei bis fünf Minuten nach der Imp-

fung kolikartige Beschwerden beobachtet. Wegen gleichzeitig festgestellter Herz-Kreislauf-Störung wurde das Tier in die Tierklinik eingeliefert. In einem weiteren Fall wurde zwei Tage nach der Impfung ein Abort mit unklarer Genese gemeldet.

Rind

Beim Rind registrierte das PEI im Jahr 2007 mit 52 Meldungen einen geringfügigen Anstieg im Vergleich zu den Vorjahren (2006: 46; 2005: 20).

Bis auf sechs Meldungen vom Tierarzt und eine Meldung vom Rindergesundheitsdienst wurden sämtliche Fälle vom Impfstoffhersteller mitgeteilt.

Mit 27 Berichten dominieren Meldungen zu den Virusvakzinen mit den Antigenkomponenten aus BRSV-, BVD-, BHV- und PI3-Virus.

Die Impfreaktion ist durch teils schwere allergische Zwischenfällen gekennzeichnet. Zur Gruppe der Trichophytieimpfstoffe gab es sechzehn Meldungen. Die Mehrzahl der Meldungen beinhaltet Berichte über ein allergisches Geschehen mit Atemwegsaffektion. In zwei Fällen wurden heftige lokale Reaktionen mitgeteilt. Zu Pasteurella-Vakzinen liegen ebenfalls fünf Meldungen vor, bei denen ein lebensbedrohliches allergisches Schockgeschehen vermeldet wurde. Auch beim Rind liegt uns eine Meldung zu einem Paramunitätsinducer vor.

Schwein

Mit 31 spontan eingegangenen Meldungen entspricht das Meldegeschehen beim Schwein in 2007 dem langjährigen Mittel.

Die Fallstatistik wird von zehn Meldungen zur porcinen Circovirusvakzine angeführt. In acht Fällen wird erhöhtes Abortgeschehen vermeldet, sowohl nach der Erst- als auch nach Zweitimpfung. Bei zwei Fällen kam es zur Störung des Allgemeinzustandes, begleitet von einem Schockgeschehen. Zur Gruppe der PRRS-Vakzinen liegen uns neun Meldungen vor, wobei lebende und inaktivierte Vakzinen mit vier bzw. fünf Meldungen in gleicher Weise beteiligt sind. In acht Fällen wurde über ein Abortgeschehen berichtet, in einem Falle verstarb eine Sau unmittelbar nach der Impfung am Kreislaufchock. Zur Vakzine gegen *Lawsonia intracellularis* erreichten uns zwei Meldungen. Innerhalb weniger Minuten nach der oralen Verabreichung wurde bei einzelnen Ferkeln über eine Dyspnoe berichtet. Bei Influenzaimpfstoffen gab es zwei Meldungen mit je einem anaphylaktischen Schock und einem Abortfall. Zu den Mykoplasmenimpfstoffen lagen uns zwei Meldungen über ein Schockgeschehen vor. Ein Verdachtsfall auf mangelhafte Wirksamkeit wurde zu einer APP-Vakzine gemeldet. Zum Rotlaufserum vom Pferd erreichte uns eine Meldung mit zwei betroffenen Tieren. Innerhalb von zehn bzw. 30 Minuten kam es zu einer heftigen Kreislaufstörung begleitet von lautem Schrei-

en, Zittern, Herzrasen und Zyanosen. Nach Prednisolongabe trat Besserung ein.

Kaninchen

Zum Kaninchen erreichten uns in 2007 sieben Meldungen (Vorjahre: 14 bzw. 15 Meldungen).

Elf Meldungen betreffen Myxomatoseimpfstoffe, teils kombiniert mit RHD. Neben allergisch bedingten Hautreaktionen, Freßstörungen und ungeklärten Todesfällen stehen in der Meldestatistik sieben Berichte mit dem Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit. Zu RHD-Impfstoffen liegen vier Meldungen vor, in denen Hautreaktionen mit Nekrosen oder auch ungeklärte Todesfälle berichtet wurden. In einem Fall von vermuteter mangelhafter Wirksamkeit konnte ermittelt werden, dass die Impfung innerhalb der Inkubationszeit erfolgt ist. Zum Zwergkaninchen liegt eine Meldung zu einem Paramunitätsinducer vor. Hier kam es zu heftigen Abdominalbeschwerden. In einem weiteren Fall wurde einen Tag nach der Pasteurella-Vakzination eine Lähmung mit Todesfolge gemeldet.

Geflügel

Zum Huhn erreichten uns 2007 zwei Meldungen.

Im Zusammenhang mit der Impfung gegen Kokzidien wurde ein Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit geäußert, da man vermehrt Todesfälle mit dem Nachweis von *Eimeria necatrix* feststellte. Durch Verabreichung eines Kokzidiostatikums konnte das Geschehen beherrscht werden. In einem weiteren Fall wurde nach Impfung gegen infektiöse Laryngotracheitis Kopfschwellung, Konjunktivitis, Ödeme und Fressunlust mit einzelnen Todesfällen festgestellt.

Zu den Taubenimpfstoffen liegen für 2007 drei Meldungen vor.

Nach Impfung mit einer Paramyxovirus-Vakzine wurden vier Stunden nach der Impfung Koordinationsstörungen, Kümmerhaltung und eine Fressstörung beobachtet. Fünf von 150 geimpften Tieren verstarben. Nach Impfung mit einer Kombivakzine aus Taubenpocken- und ND-Virus wurden bei 15 von 73 geimpften Tieren Fressunlust, Torticollis und neurologische Symptome festgestellt. Zwei Tiere mussten euthanasiert werden. Ein weiterer Verdachtsfall auf unzureichende Wirksamkeit nach Impfung mit ND-Virusimpfstoff konnte abgeklärt werden. Die Sektion im LVU zeigte einen massiven Befall mit Kokzidien und mit Haarwürmern.

Schaf

Zu Schafimpfstoffen erreichten uns in 2007 zwei Meldungen aus Deutschland.

Ein Fall betrifft einen Schafbestand, in dem über mehrere Jahre erfolgreich eine *Clostridium perfringens*-Impfprophylaxe erfolgte. Einen Monat nach der zweiten Impfung verendeten diesmal zahlreiche Lämmer. Bei zwei zur Un-

tersuchung eingesandten Lämmern konnten in mehreren Organen alpha- und einzelne beta-toxinbildende *Cl. perfringens*-Stämme nachgewiesen werden. Da jedoch nicht alle isolierten Stämme hinsichtlich ihrer Toxinbildung typisiert wurden, war es schwer zu beurteilen, ob tatsächlich ein Mangel an Wirksamkeit vorlag.

Ein weiterer Fall betrifft 800 gegen Moderhinke geimpfte Tiere. Am Nachmittag nach der Impfung wurden bei fünf Individuen zentralnervöse Störungen und Somnolenz gesehen. Nach drei Tagen verendeten vier Tiere. Wegen der fehlenden Autopsie ist dieser Fall nicht zu beurteilen.

Ziege

Zur Impfung bei der Ziege erreichte uns in 2007 eine Meldung.

Wenige Tage nach Impfung mit einer Clostridien-Vakzine kam es zum Verenden unter tetanischen Symptomen. Später stellte sich heraus, dass durch den Landwirt zehn Tage vor der Impfung eine Enthornung vorgenommen wurde, die sehr wahrscheinlich der eigentliche Auslöser der Tetanusinfektion war.

Frettchen

Meldungen zum Frettchen sind sehr selten. Im Jahr 2007 erreichte uns ein Fall, bei dem die Wirksamkeit einer zuvor erfolgten Staupeimpfung beanstandet wurde. Nach Klärung der Umstände konnte festgestellt werden, dass die Impfung innerhalb der Inkubationszeit erfolgt ist. Sechs Tage nach der Impfung war die Staupe bereits in vollem Umfang klinisch manifest. Letztendlich mussten die beiden betroffenen Tiere euthanasiert werden.

Mensch

Im Jahr 2007 erreichten das PEI siebzehn Meldungen über die meist versehentliche Ap-

plikation von Tierimpfstoffen beim Menschen. Davon stammten fünfzehn Meldungen aus Deutschland.

Neben der unfallbedingten Selbstinjektion gab es zwei Meldungen über Kontakt mit Ködern für die Tollwutimpfung sowie eine Unfallmeldung bei einer geplatzten Kryoampulle mit Marek-Impfstoff. Ein weiterer Fall betrifft die gezielte therapeutische Anwendung eines Tierimpfstoffes beim Menschen. Nach Applikation eines Immunitätsinducers wurde vom betroffenen Patienten „Fingerkribbeln“ sowie ein Taubheitsgefühl im Arm festgestellt und an den Hersteller gemeldet.

Wegen des **Risikopotenzials**, das gerade den **Impfstoffen auf Mineralölbasis** innewohnt, wurde ein Warnhinweis zum Vorgehen bei akzidentellen Injektionen in die Gebrauchsinformation der entsprechenden Tierarzneimittel aufgenommen. *Es ist wichtig zu wissen, dass bei Selbstinjektion mit Veterinärimpfstoffen die Schmerzreaktion eventuell erst Stunden später eintritt. Zu spät oder nicht behandelte Reaktionen bergen das Risiko, dass im Nachhinein eine umfangreiche chirurgische Versorgung notwendig wird. In der Folge kann, insbesondere wenn die Hand betroffen ist, die Ausübung der tierärztlichen Tätigkeit erheblich beeinträchtigt sein.*

Ausblick

Das Risikopotenzial eines Impfstoffes kann erst nach dem Einsatz unter Feldbedingungen zuverlässig bewertet werden. Der systematischen Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen, auch als „Postmarketing Surveillance“ bezeichnet, kommt deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Durch ein elektronisches Meldesystem zur Erfassung auch von Verdachtsfällen zu Arzneimittelnebenwirkungen auf europäischer

Ebene (*EudraVigilance Veterinary*) stehen diese Informationen bei schwerwiegenden Ereignissen in kurzer Zeit bei der Europäische Arzneimittelagentur und den zuständigen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten zur Verfügung.

Seit September 2007 besteht in Deutschland die Möglichkeit, Arzneimittelnebenwirkungen beim Tier auch über das Internet (www.vet-uaw.de) der zuständigen Behörde mitzuteilen. (s. DTBL. 9/2007 S. 1097). Diese Meldungen stehen damit sofort in einer internen Datenbank zur Analyse und späteren Archivierung zur Verfügung. Nach einer Überprüfung werden die Informationen aus dieser Datenbank in anonymisierter Form an das EudraVigilance Veterinary-Datensystem der Europäischen Arzneimittelagentur weitergeleitet. Diese Systeme bilden eine wichtige technische Voraussetzung, um bei kritischen Situationen zur Arzneimittelsicherheit kurzfristig alle beteiligten EU-Mitgliedsländer zu informieren.

Dank an die Kolleginnen und Kollegen

An dieser Stelle möchten sich die Autoren bei den Kolleginnen und Kollegen für die Erstellung der Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedanken. Die gewissenhafte Dokumentation des Geschehens nach einem Impfwischenfall bildet letztendlich die Grundlage für eine qualifizierte Überwachung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland.

Anschrift für die Verfasser: PD Dr. Andreas Hoffmann, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, 63225 Langen, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, Fax (0 61 03) 77 12 79, hofan@pei.de