

RHD-Impfstoffe möglicherweise nur eingeschränkt wirksam

Foto

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen.

UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

Neue RHD-Virusvariante in Frankreich festgestellt

von Horst Schirrmeier* und Klaus Cußler**

* Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Virusdiagnostik;
** Paul-Ehrlich-Institut

Seit Ende der 80er Jahre ist die hämorrhagische Kaninchenkrankheit (Rabbit Hä-morrhagic Disease – RHD) bei Haus- und Wildkaninchen in nahezu allen Ländern Europas und darüber hinaus verbreitet. Erstmals wurde die durch ein Calicivirus verursachte und mit hoher Mortalität einhergehende Erkrankung 1984 in China bei zuvor aus Deutschland importierten Kaninchen festgestellt. In Australien und Neu-

seeland wurde das Virus zur Eindämmung der Wildkaninchenplage eingesetzt.

Ein Virus im Wandel

Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass es sich beim RHD-Virus (RHDV) um ein antigenetisch relativ einheitliches Virus handelt, bei dem lediglich auf genomischer Grundlage Unterschiede festgestellt werden, die sowohl zur Einteilung in Genotypen (-gruppen) als auch für evolutionäre Betrachtungen herangezogen werden.

1996 wurde in Italien ein verwandtes Calicivirus bei Kaninchen festgestellt, das im Gegensatz zum RHDV keine Erkrankungen verursacht, im Unterschied zu diesem als RCV (rabbit calici-virus) bezeichnet und als mögliches Vorläufervirus diskutiert wurde. Ende der 90er Jahre kam es zeitgleich in Italien und Deutschland zur Feststellung einer antigenetisch abweichenden Virusvariante (RHDVa), außerdem konnte ein deutsches RHDV als Rekombinante zwischen einem klassischen RHDV und einem RHDVa charakterisiert werden. RHDVa hat in den folgenden Jahren die klassischen Stämme in einigen Regionen weitgehend verdrängt. Auf die weitere evolutionäre Entwicklung dieses, insbesondere unter dem Impfdruck leicht zu Veränderungen neigendem Calicivirus, konnte man gespannt sein.

Neben dem RCV von 1996 sind inzwischen weitere apathogene, vorschlagsweise als RHDV-like, RCV-like oder auch non-pathogenic Lagovirus (NP-LV) bezeichneten Stämme beschrieben, denen zunächst gemeinsam war, dass Antikörper gegen diese Stämme auch vor dem klassischen RHDV schützten, so das „Lamby“-Virus in Irland, „Ashington“-Virus in Großbritannien, „RRCV-A1“ in Australien und „MRCV“ in den USA. Bei einem vor zwei Jahren in Frankreich festgestellten weiteren apathogenen Virus („France 06-11“) gab es jedoch diesen Kreuzschutz nicht mehr!

Im Oktober 2010 wurden im Nordwesten Frankreichs vermehrt RHD-Fälle diagnostiziert, die sowohl geimpfte als auch ungeimpfte Tiere betrafen. Bis Januar 2011 waren etwa 60 Bestände betroffen, ebenso Wildkaninchen. Bestandsnotimpfungen konnten die Mortalität erst nach vergleichsweise längeren Zeiträumen stoppen. Französische Wissenschaftler haben das Virus aus diesen Tieren phylogenetisch als eine neue genetische Variante charakterisiert, das sowohl von RHDV und RHDVa als auch von den apa-

thogenen Lagoviren eindeutig abgrenzbar war (Homologie ca. 85 Prozent und weniger).

Noch keine Auffälligkeit in Deutschland

Aus Deutschland sind vergleichbare Fälle bisher nicht bekannt. Bei einem vermehrten Auftreten von RHD-Fällen in Kaninchenbeständen, die unter Impfschutz stehen, sollte jedoch daran gedacht werden, dass auch in Deutschland diese oder ähnliche Varianten eingeschleppt oder auch neu entstehen könnten. Kommen solche Fälle zur Beob-

achtung, sollten, neben entsprechenden Pharmakovigilanzmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut, auch Proben – bevorzugt von der Leber – von verendeten Tieren an das Friedrich-Loeffler-Institut zur antigenetischen, molekularbiologischen und biologischen Charakterisierung gesandt bzw. aus den regionalen Laboren weitergeleitet werden, um auf eine möglicherweise neue epidemiologische Situation auch rasch reagieren zu können.

Literatur bei den Verfassern.

Aktuelles zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie

Bei der Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP, „**Blutschwitzen bei Kälbern**“) handelt es sich um ein Blutungssyndrom (Abb. 1–3) bei neugeborenen Kälbern in den ersten vier Lebenswochen, das seit 2007 in Bayern und später in vielen Teilen Deutschlands aufgetreten ist (s. DTBL 4/2009 A. 467). Mittlerweile ist auch bekannt, dass eine subklinische Form der Erkrankung existiert.

Epidemiologische Studien und Pharmakovigilanzdaten ergaben deutliche Hinweise auf eine Verbindung zwischen der Anwendung des Impfstoffs PregSure BVD® bei den Muttertieren und einem späteren Auftreten von BNP bei den Kälbern. Im April 2010 hat Pfizer Tiergesundheit den Vertrieb von PregSure BVD in Deutschland eingestellt. Auf Initiative des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) folgte im weiteren Jahresverlauf ein Beschluss der Europäischen Kommission, die Zulassung von PregSure BVD ruhen zu lassen.

Inzwischen laufen in Deutschland und anderen betroffenen Ländern zahlreiche Forschungsvorhaben zu möglichen Ursachen der Erkrankung. Nach neuesten Ergebnissen scheint eine immunpathologische Reaktion bei den geimpften Tieren aufzutreten, die zu einer Produktion von alloreaktiven Anti-

körpern führt. Über das Kolostrum solcher Muttertiere werden diese Stoffe auf das Kalb übertragen und die Erkrankung bei empfänglichen Nachkommen mittels einer immunpathologischen Reaktion ausgelöst. Eine Aufnahme von Kolostrum, das von BNP-Muttertieren stammt, scheint keine Auswirkungen mehr zu haben, wenn die Kälber älter als 36 Stunden sind. Ab diesem Zeitpunkt ist die Darmbarriere für die Resorption von Immunglobulinen geschlossen.

In einem Schreiben an ihre Kunden vom 13. April 2011 weist Pfizer Tiergesundheit darauf hin, dass die Entstehung dieser Antikörper möglicherweise durch Zellbestandteile, die herstellungsbedingt im Impfstoff vorhanden sind, stimuliert sein könnte. Wissenschaftliche Versuche zu dem zugrunde liegenden Pathomechanismus werden gegenwärtig durchgeführt.

Bis Ende Februar 2011 erfolgten europaweit Meldungen über 4623 Kälber mit BNP. Hiervon stammen 3040 Fälle aus Deutschland. Obwohl PregSure BVD in Deutschland seit April 2010 nicht mehr eingesetzt wird, treten noch immer neue BNP-Fälle auf. Zahlreiche sogenannte Blutmütter haben in späteren Trächtigkeiten weitere BNP-Kälber zur Welt gebracht und zwar selbst dann, wenn keine erneute Impfung mit PregSure BVD durchgeführt worden war.



Abb. 1–3: Betroffene Tiere fallen z. B. durch vermehrtes Nachbluten aus Verletzungen und Petechien unterschiedlicher Ausprägung an sichtbaren Schleimhäuten auf.

Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass Tierärzte die Landwirte bezüglich der Rahmenbedingungen für die Aufzucht von Kälbern, deren Muttertier bereits ein BNP-Kalb hervorgebracht hat, entsprechend informieren und sorgfältig beraten:

- Landwirte sollten auf die Nutzung eines Kolostrumpools verzichten. Insbesondere sollte kein Mischkolostrum verfüttert werden, das Kolostralmilch von Kühen enthält, die bereits ein BNP-Kalb geboren haben.
- Landwirte sollten sicherstellen, dass Neugeborene von Kühen, die bereits ein BNP-Kalb geboren haben, kein Kolostrum des Muttertieres aufnehmen. Dagegen sollte sichergestellt werden, dass diese Neugeborenen rechtzeitig ausreichend Kolostrum von Kühen erhalten, die keine BNP-Kälber hatten.

- Betriebe mit BNP-Kälbern sollten Kolostrum von Kühen, die keine BNP-Kälber hervorgebracht haben, sammeln und lagern, um einen ausreichenden Vorrat zu gewährleisten.
- In Herden mit hoher BNP-Inzidenz sollte der Bezug von Kolostrum aus BNP-freien Herden erwogen werden. Allerdings ist in diesem Fall eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung durchzuführen, um das Risiko eines Auftretens von BNP mit dem Risiko einer Einschleppung von Krankheiten oder anderen potenziellen Neugeborenenproblemen, die aus der Verwendung von betriebsfremdem Kolostrum resultieren können, gegeneinander abzuwägen.
- Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme dürfen Kolostrum oder Blut von Kühen aus Betrieben, in denen BNP-Fälle aufgetreten

sind, nicht für kommerzielle Zwecke wie die Herstellung von Kolostrumersatzpräparaten, von anderen Futterzusatzstoffen oder von Pharmazeutika verwendet werden. Diese Vorkehrungen betreffen allein Kolostrum und Blut. Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass Milch- oder Fleischprodukte von Kühen, die BNP-Kälber hatten, oder Fleisch von Kälbern, die von der Krankheit betroffen waren, nicht für den menschlichen Verzehr geeignet wären.

Klaus Cufßer, PEI

Die Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität München forscht weiterhin an der Epidemiologie dieses Krankheitsbildes und ruft alle tierärztlichen Rinderpraxen auf, BNP-Fälle zu melden (Aufruf s. Seite 722 in diesem Heft!)

Informationen in Kürze

Leitfaden zur guten Pharmakovigilanzpraxis

Der Industrieverband IFAH-Europe hat eine neue Auflage der Broschüre „Good Veterinary Pharmacovigilance Practice Guide“ herausgebracht. Der englischsprachige Leitfaden ist auf die Erfordernisse der Industrie ausgerichtet, bietet aber auch allen anderen an der Pharmakovigilanz interessierten Tierärzten aktualisierte Informationen in übersichtlicher Form. Weitere Hinweise sowie ein Bestellformular (Abgabepreis 20 € pro Heft) finden sich unter www.ifaheurope.org/ im Downloadbereich.

Eine deutsche Übersetzung ist derzeit nicht geplant. Die erste Fassung „GVPP – Gute Pharmakovigilanz-Praxis in der Veterinärmedizin“ steht aber weiterhin auf der BfT-Webseite unter der Rubrik „Publikationen“ als PDF zum kostenlosen Download zur Verfügung (www.bft-online.de)

BfT/IFAH-Europe

Rote-Hand-Brief zu Caninsulin®

In einem Rote-Hand-Brief bezüglich Caninsulin informierte die Firma Intervet/Schering-Plough darüber, dass während einer Routineüberprüfung der Insulin-Herstellungsanlage für Caninsulin eine bakterielle Kontamination festgestellt wurde. Es hätten sich daraufhin zwar keine Hinweise ergeben, dass die Sicherheit oder die Wirksamkeit von Caninsulin beeinträchtigt seien; alle auf dem Markt befindlichen Chargen hätten sämtliche Freigabetests bestanden, auch die eingehenden Pharmakovigilanzdaten seien unverändert. Dennoch weisen sie auf das geringe potenzielle Risiko hin, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Caninsulin beeinträchtigt sein könnte, und empfehlen ein sorgfältiges Abwägen gegenüber dem Risiko eines Wechsels zu einem anderen Insulinprodukt.

Für Rückfragen nutzen Sie die Telefonnummer (0 89) 31 00 64 12.

Intervet Deutschland GmbH

Bericht der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Pharmakovigilanz

Der veterinärmedizinische Ausschuss (CVMP) der EMA verabschiedete im Februar 2011 den öffentlichen Bericht zur Pharmakovigilanz für 2010 (EMA/CVMP/PhVWP/44873/2011). Jährliche Bulletins im Veterinärbereich werden von der Agentur veröffentlicht, um die Kommunikation mit allen Beteiligten, vor allem mit den Tierärzten, zu verbessern. Das Dokument beinhaltet Statistiken zu Meldungen beim Verdacht unerwünschter Nebenwirkungen und zu Sicherheitsberichten. Außerdem bietet es einen Überblick über die im Jahr 2010 vom CVMP und der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe behandelten Fragestellungen zur Sicherheit von Tierarzneimitteln.

Quelle: www.ema.europa.eu

Schockreaktionen nach der Impfung von Kälbern

Der veterinärmedizinische Ausschuss der EMA startete in der Mai-Sitzung auf Antrag Frankreichs ein Verfahren nach Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG für den Impfstoff Hiprabovis Pneumos® der Firma Laboratorios Hipra aus Spanien. Diese Vakzine ist für Kälber ab einem Alter von zwei Monaten zur Reduktion von klinischen Symptomen und Lungenläsionen verursacht durch *Mannheimia haemolytica*, Serotyp A1 und *Histophilus somni* vorgesehen.

Das Unternehmen hatte bereits Ende März 2011 die Vermarktung von Hiprabovis Pneumos europaweit eingestellt. Dies wurde veranlasst, nachdem seit Anfang 2010 aus Belgien, Frankreich und Italien mehrere Meldungen über das Auftreten von Schockreaktionen bei Kälbern nach Verabreichung des Impfstoffs eingingen. In Deutschland wurde bisher noch kein Fall gemeldet.

*Quelle: www.fagg-afmps.be/fr/news/ und
EMA-Pressemitteilung vom 6. 5. 2011*