

Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe

Analyse der im Jahr 2011 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann, Elke Schwedinger, Gerd Werner und Klaus Cussler

In diesem Bericht werden die im Jahre 2011 im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eingegangenen Meldungen über unerwünschte Reaktionen nach einer Impfung beim Tier zusammengefasst und analysiert. Das schließt auch Verdachtsfälle auf unzureichende Wirksamkeit und Fälle von Nebenwirkungen beim Menschen mit ein.

An dieser Stelle werden in erster Linie die spontan aus Deutschland eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Anwendung von Impfstoffen besprochen. Unter ausschließlicher Berücksichtigung dieser spontanen Meldungseingänge sind im Berichtsjahr 420 Meldungen zu verzeichnen (Tab. 1 und Abb. 1).

Nach wie vor ist es so, dass der Hauptteil der UAW-Meldungen vom Tierarzt an den Pharmazeutischen Unternehmer gemeldet wird und dieser die Information an die zuständige Behörde weiterleitet (Abb. 2). In 2011 betraf das 85 Prozent der Eingänge. Ein geringerer Anteil gelangt direkt vom Tierarzt ans PEI – 2011 waren dies 55 Meldungen (13 Prozent). Von anderen Behörden und Institutionen kamen sieben Meldungen, was einem Anteil von zwei Prozent entspricht. Direkt vom Tierbesitzer gelangte 2011 nur eine Meldung zum PEI.

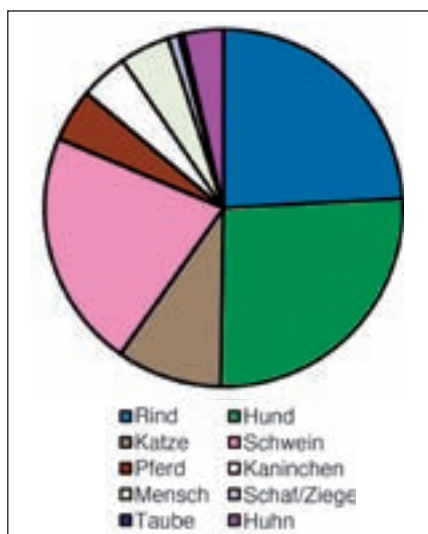


Abb. 1: Spontane Meldungen je Tierart 2010 und 2011*

* Ohne Berücksichtigung der Meldungen zur Pflichtimpfung Blauzungenkrankheit und ohne die Meldungen über BNP-Fälle beim Kalb.

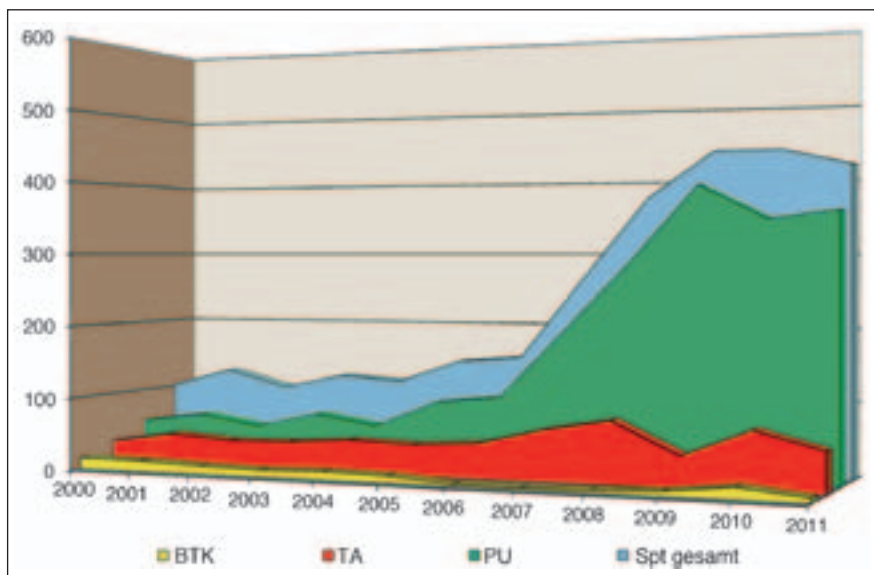


Abb. 2: Entwicklung des spontanen Meldeaufkommens von 2000 bis 2011*, aufgeschlüsselt nach der Meldequelle.

BTK: Bundestierärztekammer, TA: Tierarzt, PU: Pharmazeutischer Unternehmer, Spt: Spontanmeldungen gesamt
* Ohne Berücksichtigung der Meldungen zur Pflichtimpfung Blauzungenkrankheit und ohne Meldungen über Bovine Neonatale Panzytopenie (BNP)-Fälle beim Kalb

Erwähnt werden muss, dass in dieser Statistik keine Meldungen aus dem Ausland dargestellt werden. Auch Meldungen, die nicht spontan, sondern aufgrund besonderer Aktivitäten wie der Aufruf zur Meldung von Fällen der Bovinen Neonatalen Panzytopenie (BNP) [1] oder der Pflichtimpfung gegen die

Blauzungenkrankheit in verstärktem Ausmaß eingingen, sind hier nicht erfasst und werden gesondert behandelt.

Deutsches und Europäisches Pharmakovigilanzsystem wachsen zusammen

UAW, insbesondere bei Impfstoffen, sind aus der Sicht des einzelnen Tierarztes meist sehr selten. Isoliert betrachtet lässt sich so ein Ereignis kaum bewerten. Erst die Betrachtung von Pharmakovigilanzinformationen aus mehreren Meldungen in einem größeren Einzugsgebiet erlaubt eine fundierte Beurteilung. Letztendlich geht es darum zu wissen, ob tatsächlich eine relevante Häufung von Impfreaktionen vorliegt und ob beispielsweise eine Assoziation dieser Häufung zu regionalen Besonderheiten oder zu bestimmten Rassen vorliegt. Die elektronische Zusammenführung der UAW-Meldungen aus Deutschland mit anderen Ländern in Europa im Rahmen des Eudravigilance-Datensystems „Eudravet 2“ bietet die Voraussetzung für eine systematische Analyse. Da ein erheblicher Teil der Tierimpfstoffhersteller weltweit aufgestellt ist, wird aktuell eine Ausrichtung des bestehenden Pharmakovigilanzsystems über den europäischen Raum hinaus vorbereitet. Die zukünftige dritte Version von Eudravigilance berücksichtigt insbesondere die Standards der

Tab. 1: Zahlen zu Abb. 1*

| Spezies | 2010 | 2011 |
|-------------|------|------|
| Rind | 84 | 101 |
| Schaf/Ziege | 2 | 4 |
| Schwein | 107 | 90 |
| Pferd | 23 | 20 |
| Hund | 113 | 109 |
| Katze | 64 | 40 |
| Kaninchen | 22 | 18 |
| Huhn | 7 | 15 |
| Taube | 2 | 2 |
| Mensch | 13 | 19 |

* Nicht aufgeführt sind Einzelfälle zum Frettchen und zum Alpaca.

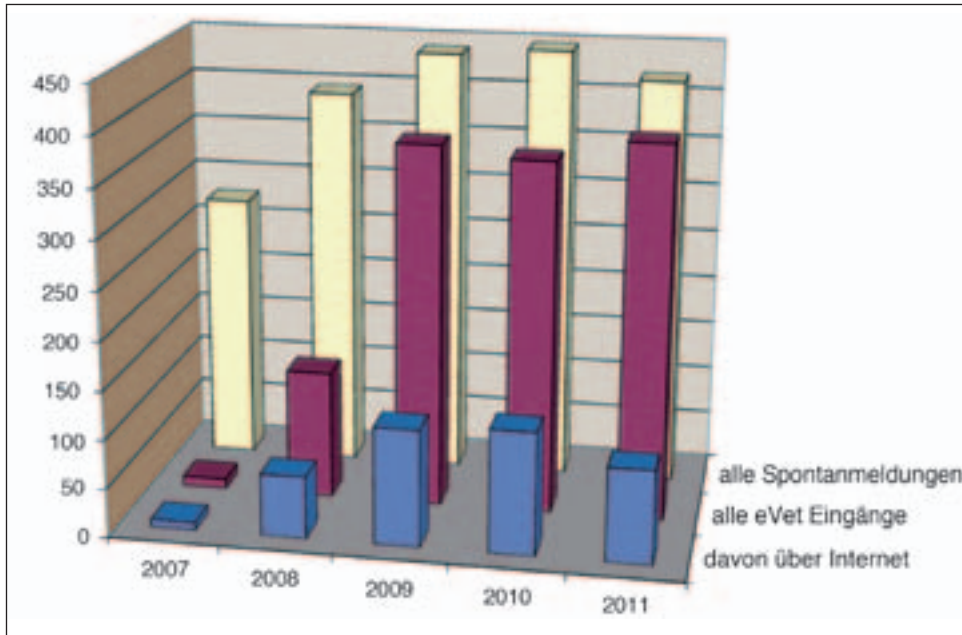


Abb. 3: Entwicklung des elektronischen Meldeaufkommens zu Tierimpfstoffen von 2007 bis 2011*

Die eVet Eingänge umfassen alle Meldungen, die über das elektronische Eingangsportale der UAW-Datenbank im PEI einlaufen. Diese stammen entweder aus einer sendefähigen Datenbank bei einem Pharmazeutischen Unternehmen oder es handelt sich um Eingaben, die über das Internet (Web-Frontend) erfolgt sind. Dieser Zugang ist über die Homepage von PEI und BVL oder über www.vet-uaw.de erreichbar.

* Meldungen zur Pflichtimpfung Blauzungkrankheit und Meldungen über die BNP-Fälle beim Kalb sind in dieser Darstellung ausgenommen.

VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) und des HL7 (Health Level Seven International, global authority on standards for interoperability of health information technology).

Die ständige Verfügbarkeit von elektronischen Meldesystemen ist heute in Europa Standard, und sie werden auch zunehmend genutzt (Abb. 3). So gingen in 2011 erstmals über 90 Prozent aller Meldungen in elektronischer Form ein. Davon entfielen 23 Prozent auf das offene internetgestützte Eingabeportal, auch als Web-Frontend bezeichnet, das allen Tierärzten über den Link www.vet-uaw.de zur Verfügung steht. Weitere 67 Prozent gelangten über eine direkte Datenverbindung vom Hersteller (Gateway) an das PEI. **Abbildung 3** zeigt hier die Entwicklung seit 2007 auf. Von Seiten der Pharmazeutischen Unternehmen wurden in 2011 bereits 98 Prozent der Meldungen in elektronischer Form versandt. Etwa jede vierte Meldung von Tierärzten geht über das Internet-gestützte Formular ein.

Zu den Folgen dieser Entwicklung gehört, dass bei international aufgestellten Tierimpfstoffherstellern die Informationen der ursprünglichen Beobachter von UAW in Deutschland zuerst im jeweiligen Hauptquartier des Herstellers bzw. des Zulassungsinhabers eingehen und nach einer vorgegebenen standardisierten Struktur in ein Datenformular eingegeben werden. Dazu zählt auch das Übertragen in die englische Sprache. Dem PEI liegen diese Online-Informationen erst nach

erfolgter elektronischer Übertragung aus dem Datensystem vor. Dieses Prozedere erfordert von allen Beteiligten eine entsprechend sorgfältige Handhabung der Daten, damit keine wesentlichen Informationen verloren gehen.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Hund

Im Berichtszeitraum 2011 erreichten das PEI zum Hund 109 spontane Meldungen. Schaut man sich die betroffenen Rassen an, wird die Liste von elf Meldungen beim Chihuahua und sechs Meldungen beim Mops angeführt. Von der Gesamtzahl der Meldungen entfallen 64 Prozent auf die Hersteller, 32 Prozent auf Tierarztpraxen und vier Prozent auf Tierärztekammern oder eine Tierklinik.

Naturngemäß führen die häufig eingesetzten Kombinationsimpfstoffe mit Antigenen von caniner Staupe-, Adeno-, Parvo- und Parainfluenzaviren oder Leptospiren die Meldestatistik an. Zu Leptospiroseimpfstoffen als Einzelimpfung erreichten uns im Berichtszeitraum 15, zu monovalenter Tollwutvakzine und zur Borrelioseimpfung jeweils zehn sowie zur Trichophytie-/Mikrosporieimpfung drei Meldungen.

In der Statistik der beobachteten klinischen Symptome stehen Störungen des Allgemeinzustandes und eine Magen-Darm-Symptomatik mit 31 bzw. 32 Meldungen im Vordergrund. In 20 Fällen wurde ein akutes Schockgeschehen, 16 Mal eine kardiovaskuläre Störung und 14 Mal eine respiratorische Symptomatik geschildert. Eine deutliche lokale Reaktion an der Impfstelle wurde in 22 Berichten genannt. Ei-

nen letalen Ausgang gab es in 30 Meldungen. Nicht ungewöhnlich sind Augenauffektionen oder neurologische Symptome, über die sieben bzw. fünfmal berichtet wurde. Weiterhin wurden Hautaffektionen und Pruritus in je sechs Fällen festgestellt. Andere Hinweise auf ein lokales allergisches Geschehen finden sich in 15 UAW-Meldungen. Zum Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit erreichten uns in 2011 fünf Meldungen, wobei es sich um Parvoviren und Staupeinfektionen handelte.

Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum insgesamt 40 spontane Meldungen ein. Vom Impfstoffhersteller erreichten das PEI 31, vom Tierarzt sieben und aus Tierheimen zwei Meldungen. Interessanterweise blieben auch 2011, wie bereits 2010, Meldungen von Seiten der Tierbesitzer aus. Ein gutes Drittel der Meldungen betrifft Rassekatten, v. a. Maine Coon und Perserkatten.

Auch hier bestimmen naturgemäß die Kombinationsimpfstoffe mit Komponenten des feline Parvo-, Rinotracheitis- und Calicivirus, oft kombiniert mit Tollwut-, Chlamydia- und Katzenleukämie-Antigen mit 23 Berichten das Meldegeschehen. Acht Meldungen betreffen monovalente Tollwutvakzinen. Des Weiteren gab es zwei Meldungen zum FIP-Impfstoff, zwei Meldungen zu einem Paramunitätsinducer sowie je eine Meldung zu einem Trichophytie-/Mikrosporieimpfstoff und zu einem Chlamydienimpfstoff. Nach Applikation eines Antiserums vom Pferd wurden bei Katzen zwei Ereignisse mit schockähnlichen Symptomen gemeldet.

Impfreaktionen bei der Katze zeichnen sich durch ein breites Spektrum klinischer Symptome wie Pruritus, Gesichtssedeme, Erbrechen, Dyspnoe und Tachykardie aus. Seltener wird über Unruhe, Ängstlichkeit, lautes Schreien sowie eine Wesensveränderungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet. Der Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit wurde drei Mal geäußert. Zwei Meldungen berichten über die Entwicklung eines Fibrosarkoms am Injektionsort früherer Impfungen.

Pferd

Zur Impfstoffanwendung beim Pferd erreichten uns im Berichtszeitraum 20 Meldungen, 18 dieser Meldungen kamen vom Hersteller, zwei vom behandelnden Tierarzt.

Die Meldestatistik wird mit 17 Meldungen aus der Gruppe der Influenza- und Herpesimpfstoffe angeführt. Mit gewisser Häufigkeit erreichten das PEI auch Meldungen nach der Tetanusimpfung, die teils in Kombination mit den zuvor benannten Impfungen erfolgte.

Die gemeldeten Symptome sind vielseitig. Neben dem allergischen Symptomkreis werden auch Ataxien und Lahmheiten beobachtet, die in schweren Fällen die weitere Nutzung des Pferdes ausschlossen, sodass eine Euthanasie veranlasst wurde. Einiges spricht dafür, dass

sich im Hintergrund eine neuronale Störung entwickelt hat, die zu diesen Symptomen führte. Über Lokalreaktionen, begleitet von teils schmerzhaften Schwellungen am Injektionsort wurde fünfmal berichtet.

Rind

Zur Impfstoffanwendung beim Rind liegen im Berichtszeitraum 101 Meldungen vor, die im Rahmen des spontanen Meldesystems ans PEI gelangten. Des Weiteren liegen 161 Meldungen vor, die nicht den Spontanmeldungen zugeordnet wurden. Davon betreffen 112 Meldungen das Geschehen um die BNP. Diese Meldungen werden weiterhin aus wissenschaftlichem Interesse ausgewertet. Da der betroffene Impfstoff PregSure BVD nicht mehr zugelassen ist, besteht formal keine Verpflichtung mehr, Nebenwirkungen zu melden. Weitere 49 Meldungen stehen im Zusammenhang mit der Blauzungenimpfung. Aufgrund der in den Vorjahren bestehenden Pflichtimpfung und den damit verbundenen Besonderheiten im Meldegesehen [2] weicht das Meldeverhalten noch immer deutlich von dem bei anderen inaktivierten Impfstoffen ab.

Die für 2011 in der Datenbank des PEI eingegangenen 101 Spontanmeldungen entsprechen hinsichtlich Anzahl und klinischem Bild der bisherigen Situation. Von den aktuellen Meldungen kamen 92 über den Hersteller ans PEI. Lediglich sieben Fälle stammten vom Tierarzt, eine Meldung gelangte direkt vom Tierhalter ans PEI.

Im Vordergrund stehen Meldungen zu Virusvakzinen mit Antigenkomponenten aus BRS-, BVD-, BHV1, PI3- und BCoV-Viren. Gerade beim Rind dominieren unter den UAW-Meldungen schwere allergische Reaktionen. Diese kündigen sich innerhalb weniger Minuten nach der Impfung durch eine veränderte Atmung und Schaumbildung am Maul an, wobei meist mehrere Tiere im gerade geimpften Bestand betroffen sind. Werden schwerwiegende Schocksymptome beobachtet, sind oft auch Tierversuche zu beklagen. Neben der Gruppe der o. g. Virusimpfstoffe zeichnen sich auch die Trichophytieimpfstoffe durch schwere allergische UAW-Reaktionen aus. Zu Pasteurella-impfstoffen liegen sieben Meldungen vor,

die von lebensbedrohlichem Schockgeschehen berichten. Zwei Meldungen betreffen eine Staphylokokken-Mastitis-Vakzine.

Fünfehn Meldungen betreffen einen Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit, insbesondere beim respiratorischen Erkrankungskomplex. Da nicht immer eine ausreichende Diagnostik betrieben wird, bleiben solche Fälle oft ungeklärt.

Schwein

Zu den Impfstoffen für das Schwein liegen im Berichtszeitraum 90 Meldungen aus Deutschland vor. Bis auf zwei Berichte, die uns direkt der Tierarzt meldete, gelangten alle weiteren Meldungen über die Hersteller ans PEI. Die Fallstatistik wird wie in den letzten Jahren mit 38 Meldungen von den Circovirusimpfstoffen angeführt (38 in 2008; 50 in 2009; 51 in 2010). Nahezu in allen Fällen geht es um Tierversuche und um eine Symptomatik, die mit einem Schockgeschehen verbunden ist. Beobachtet werden häufiges Erbrechen, respiratorische Symptome, aber auch ein gestörtes Allgemeinbefinden mit deutlicher Teilnahmslosigkeit.

Zu den PRRSV-Impfstoffen liegen 15 Meldungen vor, die sich auf die beiden in Deutschland zugelassenen Lebendimpfstoffe beziehen. Im Vorjahr gab es 29 entsprechende Meldungen. Hinweise auf ein erhöhtes Abortgeschehen, ein gehäufte Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit, spontane Todesfälle und generelle Störungen des Allgemeinzustandes wie Fressunlust und Teilnahmslosigkeit umreißen das Profil dieser Meldungen. Das Impfvirus kann ausgeschieden und so auf nicht geimpfte Tiere übertragen werden, worauf die Gebrauchsinformationen hinweisen.

Mit zehn Meldungen ist ein Impfstoff gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae* relativ häufig vertreten (Vorjahr neun Meldungen). Weitere Meldungen betreffen Influenza-, Rotlauf-Parvo- und *E. coli*-Impfstoffe. Zu den hier gemeldeten Symptomen gehören anaphylaktoide Reaktionen, respiratorische Symptome, ein gestörter Allgemeinzustand und gelegentliche Aborte.

Kaninchen

Im Berichtsjahr erreichten das PEI 18 Meldungen aus Hobbyhaltung und kleinen Beständen. Im Vordergrund der Ereignisse standen Todesfälle, die im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung festgestellt wurden. In nur wenigen Fällen wurde eine Sektion veranlasst, was die Abklärung erschwert.

Typische Impfreaktionen wie Abszesse, Auslösung von Juckreiz, Diarrhoe, respiratorische Symptome und temporäre Teilnahmslosigkeit sind Gegenstand der Meldungen. Es ist bekannt, dass beim Kaninchen Haltnungs- oder Fütterungsfehler leicht mit Tierversuchen einhergehen. Tritt das Geschehen in zeitlicher Nähe zur Impfung auf, wird gerne an eine kausale Beteiligung des Impfstoffs gedacht,

ohne eine sorgfältige Abklärung vorzunehmen. In zwei Fällen stellte sich heraus, dass die Impfung innerhalb der Inkubationszeit erfolgte. Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass bei starkem Infektionsdruck trotz vollständiger Immunisierung in einzelnen Fällen ein Impfdurchbruch möglich ist.

Frettchen

Meldungen zum Frettchen sind sehr selten. In 2011 wurde nach Impfung mit einem Staupeimpfstoff ein Todesfall gemeldet.

Geflügel

Aus **Hühnerbeständen** erhielt das PEI innerhalb des letzten Jahres 15 UAW-Meldungen. Dazu gehören sechs Meldungen, bei denen es um Verdachtsfälle zur verminderten Wirksamkeit nach Kokzidienimpfung geht. Bei verschiedensten Impfstoffen wird über eine erhöhte Mortalitätsrate berichtet. In zwei Fällen wurden Infektionen zum Zeitpunkt der Durchführung von Impfungen als Ursache für spätere Verluste festgestellt.

Aus **Taubenbeständen** gab es in 2011 zwei Meldungen. Im Falle einer Paramyxovirus-Impfung wurden vereinzelte Todesfälle gemeldet. In der Folge einer ND-Impfung wurde die Entwicklung einzelner Abszesse an der Impfstelle beobachtet.

Alpaca

Zum Alpaca gab es in 2011 erstmals eine Meldung. Fünf bis zehn Minuten nach Applikation eines Paramunitätsinducers, der zusammen mit einem eisenhaltigen Ergänzungsfuttermittel verabreicht wurde, entwickelten sich schwere respiratorische Symptome und Anzeichen für einen Kreislaufkollaps, was auf eine lebensbedrohliche Schockreaktion hinweist. Mit einer sofort eingeleiteten Dexamethasontherapie konnte das Geschehen beherrscht werden. Über bleibende Schäden wurde nichts berichtet.

Schaf

Zu Schafimpfstoffen erreichten das PEI in 2011 vier Meldungen. Acht weitere Berichte zu Ereignissen nach der Blauzungenimpfung wurden nicht zu den Spontanmeldungen gerechnet (s. Rind). Drei Meldungen betreffen Impfstoffe gegen Clostridieninfektionen. Angezeigt wurden steifer Gang, Lahmheit und plötzliche Todesfälle. In einem weiteren Fall wurde bei acht Kamerun-Zuchtschafen nach der Impfung gehen Moderhinke die Entwicklung einer massiven allergischen Reaktion gesehen.

Mensch

In 2011 erreichten das PEI 19 Meldungen zur Reaktion beim Menschen. Meistens handelt es sich um unfallbedingte Stichverletzungen. In sechs Fällen waren Hände oder Finger betroffen, zwei Mal wurde der Impfstoff in den

Arm und fünf Mal ins Bein injiziert. Zwei Mal gelangte Impfstoff ins Auge.

Zwischenfälle bei der Impfung von Schweinen betrafen überwiegend die Hand oder einen Arm; beim Rind hingegen kamen ausschließlich Selbstinjektionen ins Bein vor. Zehn der 19 gemeldeten Unfälle betreffen Landwirte, wobei der Anteil beim Impfen von Schweinen besonders hoch ausfällt.

Auch in 2011 wurde ein ungewöhnlicher Fall gemeldet. Die Besitzerin einer Katze hatte Hautkontakt mit einem Tropfen des Impfstoffs, der nach der Injektion auf das Fell des Tieres gelangt war. Im Text der Meldung wurde berichtet, dass die Tierbesitzerin in der folgenden Nacht unter Alpträumen litt, die sich glücklicherweise nicht weiter fortsetzten.

Zusammenfassung

Das Repertoire der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe erlaubt es, unsere Tiere mittels Prophylaxe gegen zahlreiche schwere Infektionskrankheiten zu schützen. Trotz intensiver Labor- und klinischer Prüfungen im Zulassungsverfahren lassen sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht ganz ausschließen. Letztendlich offenbart erst der Einsatz unter Feldbedingungen das Risikopotenzial eines Impfstoffs. Der Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen kommt deshalb eine große Bedeutung zu.

Über das Eudravigilance-System werden Verdachtsfällen zu Arzneimittelnebenwirkungen elektronisch erfasst und bei der Europäische Arzneimittelagentur in London zusammengeführt. Die beteiligten EU-Mitgliedsstaaten haben so jederzeit Zugriff auf die EU-weite Pharmakovigilanzdatenbank.

Danksagung

An dieser Stelle möchten die Autoren des vorliegenden Beitrags die Gelegenheit nutzen, sich bei den Kolleginnen und Kollegen für die Erstellung der Berichte und die Kooperation bei den teils aufwändigen Folgeuntersuchungen zu danken. Die Rückinformation direkt vom praktisch tätigen Tierarzt gehört zu den wichtigsten Informationsquellen des PEI, um die Effektivität und Sicherheit der Impfstoffe bei den Tieren auch weiterhin zu sichern.

Korrespondierender Autor: PD Dr. Andreas Hoffmann, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, 63225 Langen, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, Fax (0 61 03) 77 12 79, andreas.hoffmann@pei.de

Literatur

- [1] PEI (2011): Fälle von Boviner Neonataler Panzytopenie (BNP) auch weiterhin melden! DTBL. 12:1662
- [2] Probst, C.; Gethmann, J. M.; Höreth-Böntgen, D.; Cussler, K.; Conraths, F. J. (2011): Mangelnde Beweise für die von Landwirten im Südosten Deutschlands geltend gemachten Schäden der Impfung gegen die Blauzungkrankheit. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 124:282–287