

Bovine Neonatale Panzytopenie

Deutlicher Rückgang der Fälle, aber noch keine Entwarnung für die betroffenen Betriebe

von Klaus Cußler, Elke Schwedinger, Carola Sauter-Louis und Eva Kappe

Obwohl der Impfstoff Pregsure BVD[®], dessen Anwendung mit dem Auftreten des „Blutschwitzens“ bei Kälbern in Zusammenhang steht, seit fünf Jahren vom Markt verschwunden ist, treten noch immer Fälle auf. Um das Geschehen auch zukünftig beobachten zu können, bittet das Paul-Ehrlich-Institut, weiterhin das Vorkommen von Krankheitsfällen zu melden.

Von der Blutschwitzer-Krankheit zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie

Seit dem Jahr 2007 traten zuerst in Bayern, dann in weiteren Bundesländern und schließlich in anderen europäischen Staaten Fälle von ungeklärter Blutungsneigung bei Kälbern innerhalb des ersten Lebensmonats auf. Dabei waren regionale und bestandsweise Häufungen zu beobachten. Bei der Suche nach dem Ursprung der Erkrankung standen toxikologische, infektiöse und immunologische Ursachen im Vordergrund.

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.

Aufgrund einer engen Zusammenarbeit der Klinik für Wiederkäuer, dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und dem Tiergesundheitsdienst Bayern e. V. (TGD) konnten sehr bald erste klinische und pathomorphologische Daten zum Auftreten dieser neuen hämorrhagischen Diathese veröffentlicht werden [1,2]. Ferner wiesen die epidemiologischen Daten dieser Forschergruppen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Erkrankungsbildes und dem BVD-Impfmanagement der betroffenen Betriebe hin [1].

Bereits seit dem Frühjahr 2009 wurden die Krankheitsfälle in Deutschland als mögliche Nebenwirkungen einer Arzneimittelanwendung betrachtet. Ein auf die Besonderheiten der Erkrankung abgestellter Pharmakovigilanz-Fragebogen: Bovine Neonatale Panzytopenie – „Blutschwitzen“ bei Kälbern wurde erstellt und im Deutschen Tierärzteblatt (DTBL.) veröffentlicht [3]. In der Folgezeit nahmen die Meldungen zu dieser neuen Form der hämorrhagischen Diathese sehr stark zu. Bei der 2. Tagung der Deutschen Buiatrischen Gesellschaft der DVG im November 2009 in Berlin kam es erstmals zu einem Treffen der an diesem Thema arbeitenden Wissenschaftler. Aus den präsentierten Ergebnissen wurde klar, dass die Kolostrumaufnahme der Kälber eine zentrale Rolle im Entstehen des Krankheitsbildes darstellt. Die Empfehlung, das Kolostrum von sogenannten Blutmüttern nicht zu verfüttern, sondern konsequent zu verwerfen, gilt seither als effektivste Maßnahme zur Verhinderung der Erkrankung [4].

Das Auftreten des Krankheitsbildes in anderen europäischen Ländern führte dazu, dass am Rande des 1. Europäischen Buiatrik-Kongresses 2009 in Marseille kurzfristig ein Satelliten-Workshop über das „Bleeding Calf Syndrome“ unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Klee, München, einberufen wurde. Bei dieser Tagung einigte man sich, das neue Krankheitsbild zukünftig einheitlich als „Bovine Neonatale Panzytopenie/Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP)“ anzusprechen [5].

BNP als Arzneimittelnebenwirkung

Die Pharmakovigilanzdaten und die ersten epidemiologischen Daten aus Deutschland wiesen zunehmend auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des BVD-Impfstoffs Pregsure BVD und dem Auftreten von BNP in den betroffenen Betrieben hin, auch wenn nur ein geringer Teil der Nachkommen Pregsure BVD-geimpfter Muttertiere erkrankte.

Der pharmazeutische Unternehmer (PU) stoppte im April 2010 den Verkauf von Pregsure BVD auf dem deutschen Markt und im Juni 2010 in allen weiteren betroffenen EU-Mitgliedstaaten. In einem von Deutschland eingeleiteten Verfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur wurde im August 2010 das europaweite Ruhen der Zulassung ausgesprochen [6]. Nachdem wenige Monate später BNP auch in Neuseeland auftrat, einem Land, in dem der Impfstoff Pregsure BVD erst knapp drei Jahre zuvor eingeführt worden war, entschloss sich der PU auf die Zulassung für Pregsure BVD endgültig zu verzichten. Seither sind zahlreiche Publikationen erschienen, die den epidemiologischen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pregsure BVD und dem Auftreten von BNP in Deutschland [7] und auf europäischer Ebene aufzeigen [8].

Die Entstehung von Alloantikörpern durch die Injektion von Pregsure BVD wurde von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen und bovines Zellmaterial aus dem Herstellungsprozess konnte als Ursache ermittelt werden [9,10]. Die Auslösung des Krankheitsbildes durch Kolostrumgabe geimpfter Muttertiere konnte mehrfach gezeigt werden [4,11].

Mittlerweile sind die meisten Forschungsvorhaben zu BNP abgeschlossen [12]. In einer Übersichtsarbeit werden die verschiedenen Aspekte der Erkrankung und der aktuelle Stand der Forschung umfassend dargestellt [13,14].

Auftreten der BNP nach dem Erlöschen der Zulassung von Pregsure BVD

Im Gegensatz zu pharmazeutischen Arzneimitteln, bei denen unerwünschte Nebenwirkungen in der Regel nach dem Absetzen des Me-

dikaments verschwinden, können Impfstoffe aufgrund der induzierten Immunantwort theoretisch deutlich länger anhaltende Effekte haben. Erfahrungen lagen hierzu vor dem Auftreten von BNP nicht vor.

Aus regulatorischer Sicht erlöschen mit der Zulassung eines Arzneimittels naturgemäß auch die entsprechenden Verpflichtungen gegenüber der Pharmakovigilanz. Bedingt durch die Besonderheiten der Erkrankung und das große wissenschaftliche Interesse war der PU bereit, auch die nach dem Erlöschen der Zulassung eingehenden Nebenwirkungsmeldungen für zwei weitere Jahre zu erfassen und an die Behörden weiterzuleiten. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wies in einer Mitteilung im DTBL darauf hin, dass die Gefährdung durch das Kolostrum geimpfter Tiere auch zukünftig besteht und dass neue Erkrankungsfälle weiterhin gemeldet werden sollten [3].

Aus **Abbildung 1** geht der Verlauf der Meldezahlen zu BNP in Deutschland und auf europäischer Ebene hervor. Der auf der Grafik ersichtliche, zeitlich verzögerte Verlauf der Erkrankungswelle in den anderen europäischen Ländern spiegelt sehr eindrucksvoll den Zeitpunkt der Markteinführung des Impfstoffs Pregsure BVD wider. Dieser lag in Deutschland im Mai 2004 und damit mehr als ein Jahr vor der Einführung in den restlichen Mitgliedsstaaten. In Neuseeland (Markteinführung Mai 2008) wurden die ersten Fälle aufgrund der intensiven Überwachung bereits nach weniger als drei Jahren erkannt. Das sofortige Handeln dürfte dort eine zu Europa vergleichbare Erkrankungswelle verhindert haben. Es blieb bei relativ wenigen Krankheitsfällen, allerdings wird auch heute noch über sporadisches Auftreten von BNP berichtet [15,16].

Eigentlich war nach dem Erlöschen der Zulassung mit einer schnellen und deutlichen Abnahme der Meldungen zu rechnen. Zudem ist ein zurückgehendes Interesse sowohl an der Krankheit als auch bezüglich des Aufwandes einer Meldung bei den Tierärzten und Landwirten zu vermuten. Umso erstaunlicher ist es, dass auch fünf Jahre nach dem Verschwinden des Impfstoffs vom deutschen Markt noch immer BNP-Fälle gemeldet werden. Im PEI gingen für 2013 noch sechs BNP-Fallberichte ein, für 2014 waren es acht neue Fälle. Auch aus anderen betroffenen Ländern werden weiter vereinzelte Fälle berichtet, v. a. aus Großbritannien [17–19].

Erstaunlicherweise treten aktuell noch immer vereinzelte Fälle in Betrieben auf, die in den vergangenen Jahren keinen BNP-Fall hatten. Stets ist hierbei der Zusammenhang mit der Anwendung von Pregsure BVD gegeben [18, PEI-interne Information].

Verlauf der BNP in Bayern

Der TGD bietet allen Tierhaltern aus Bayern im Rahmen eines durch die bayerische Tierseuchenkasse und den Freistaat Bayern geförderten Sektionsprojekts eine pathologisch-

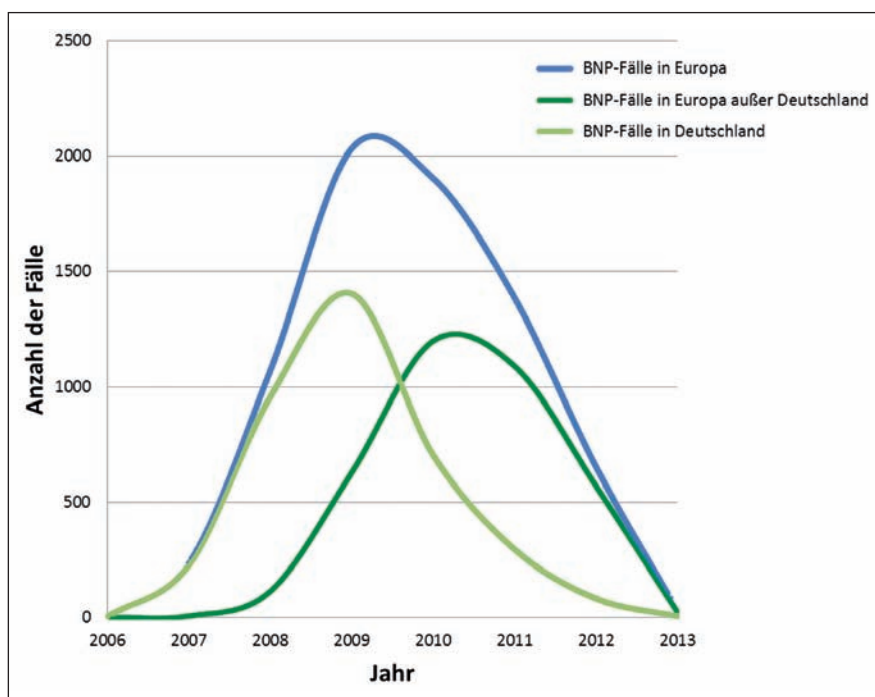


Abb. 1: Pharmakovigilanzmeldungen zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie.

anatomische Diagnostik (Sektion) an. Im Interesse einer raschen Ursachenforschung der BNP untersuchte der TGD seit 2007 Kälber mit Blutungsneigung. Seitdem können aufgrund einer Blutungsneigung verstorbene oder euthanasierte Kälber, die beim Rindergesundheitsdienst des TGD als BNP-Verdachtsfälle angemeldet werden, einer Sektion zugeführt werden. Um die Untersuchungen anzuregen, wird in diesen konkreten Fällen auf die Erhebung des Eigenanteils der Untersuchungskosten für den Landwirt verzichtet. [20].

Aktuelle Untersuchungsergebnisse des Monitoring-Programms in Bayern zeigen, dass immer noch Kälber an BNP erkranken. Der Verlauf

der Fallzahlen im Untersuchungsgut des TGD ist in **Abbildung 2** zusammengestellt. Während zum Höhepunkt der Erkrankungswelle 2010 insgesamt 277 Todesfälle registriert wurden, waren es 2014 noch 34 Fälle. Für 2013 liegen die Fallzahlen des TGD mit 50 BNP-Sektionen für seinen Einzugsbereich in Bayern deutlich über den Meldungen, die das PEI aus ganz Deutschland erreicht haben (nur 6 Meldungen in 2013).

Seit der Fertigstellung des Pharmakovigilanz-Fragebogens hat der TGD bei jeder Kälbersektion mit der Diagnose BNP dem Untersuchungsbefund dieses Formblatt beigelegt und die Tierärzte bzw. Tierbesitzer aufgefordert,

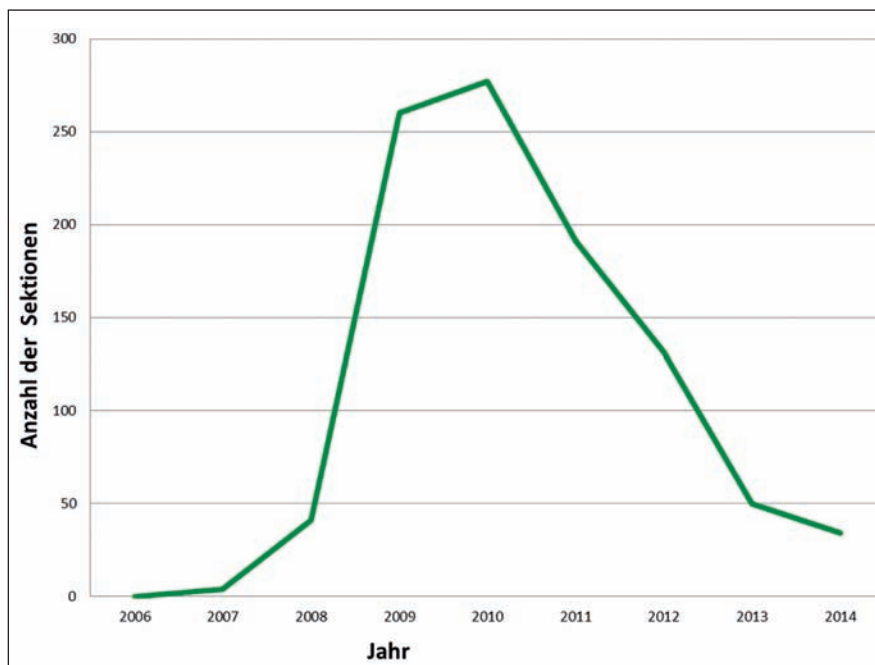


Abb. 2: BNP-Diagnosen im Untersuchungsgut zum Kälbermonitoring in Bayern.

den Fall unter Beifügung des Sektionsbefunds an das PEI zu melden. Ein Abgleich aller im Monitoring-Programm befundenen BNP-Kälber aus 451 Betrieben mit den letztlich im PEI mit einem Befund des TGD Bayern eingegangenen Meldungen anhand der Postleitzahlbezirke ergab, dass nur etwa 8 Prozent der beim TGD diagnostizierten Fälle in die Fallstatistik des PEI Eingang fanden. Die Anzahl der tatsächlich aufgetretenen BNP-Erkrankungen ist demnach deutlich höher als die vom PEI im Rahmen der Pharmakovigilanz erfassten Fallzahlen.

Das PEI wird den Verlauf des BNP-Geschehens in Deutschland auch weiterhin verfolgen und bittet neu auftretende BNP-Fälle, möglichst unter Verwendung des hierfür entwickelten **Pharmakovigilanz-Fragebogens zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie**, zu melden. Dieser wurde im Deutschen Tierärzteblatt abgedruckt [3] und ist unter www.pei.de >Vigilanz>Veterinärmedizin>BNP>Hinweise zum Pharmakovigilanz-Erfassungsbogen abrufbar.

Zusammenfassung

Obwohl der Impfstoff Prgsure BVD in Deutschland seit über fünf Jahren nicht mehr angewandt wird, treten noch vereinzelt Fälle von BNP auf. Alle Betriebe, die Prgsure BVD eingesetzt haben, sollten dies bei ihrem Kolostrummanagement beachten und das Kolostrum geimpfter Kühe weiterhin verwerfen. Mit einem Verschwinden der BNP ist wahrscheinlich erst zu rechnen, wenn die letzte mit Prgsure BVD geimpfte Kuh den Stall verlassen hat.

Anschrift der Autoren: Dr. Klaus Cußler und Elke Schwedinger, Paul-Ehrlich-Institut (s. o.) Eva Kappe, Tiergesundheitsdienst Bayern e. V., Senator-Gerauer-Str. 23, 85586 Poing Carola Sauter-Louis, Klinik für Wiederkäuer der LMU München; aktuell Institut für Epidemiologie, Friedrich-Loeffler-Institut, Südufer 10, 17493 Greifswald

Literatur

[1] Friedrich A et al. (2009): Gehäuftes Auftreten von hämorrhagischer Diathese infolge Knochenmarksschädigung bei jungen Kälbern. *Tierärztl Umschau* 64: 423–431
 [2] Kappe EC et al. (2009): Bone marrow depletion with haemorrhagic diathesis in calves in Germany: characterization of the disease and preliminary investigations on its aetiology. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 123(1–2): 31–41
 [3] PEI (2011): Fälle von Boviner Neonataler Panzytopenie (BNP) auch weiterhin melden. *DTBL*. 12: 1662–1663
 [4] Friedrich A et al. (2011): Ingestion of colostrum from specific cows induces Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) in some calves. *BMC Vet Res* 7(1): 10
 [5] Klee W (2009): Proc Satellite Symp „Haemorrhagic Diathesis in Calves“, Europ Buiatrics Forum, Marseille
 [6] EMA (2010): Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilungen von Prgsure BVD (EMA/504662/2010)
 [7] Sauter-Louis C et al. (2012): Case control study to investigate risk factors for bovine neonatal pancytopenia (BNP) in young calves in southern Germany. *Prev Vet Med* 105(1): 49–58
 [8] Jones BA et al. (2013): Calf-Level Factors Associated with Bovine Neonatal Pancytopenia – A Multi-Country Case-Control Study. *PLoS one* 8(12): e80619
 [9] Bastian M et al. (2011): Bovine Neonatal Pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine* 29(32): 5267–5275

[10] Foucras G et al. (2011): Alloantibodies against MHC class I: a novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. *J Immunol* 187(12): 6564–6570
 [11] Henniger P et al. (2013): Causes of death in calves with experimentally induced bovine neonatal pancytopenia (BNP). *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 127(1–2): 61–69
 [12] Doll K (2013): Schlussbericht des Forschungsvorhabens zur Bereitstellung wissenschaftlicher Entscheidungshilfe für das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz „Ursachenermittlung der Bovinen Neonatalen Pancytopenie“. Projektträger: Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, Förderkennzeichen: 2809HS025, 01.09.2010–28.02.2013
 [13] Doll K et al. (2013): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit. Teil 1: Klinik, Labordiagnostik und Sektionsbefunde. *Prakt Tierarzt* 94: 236–245
 [14] Doll K et al. (2013): Bovine Neonatale Panzytopenie – Geschichte einer außergewöhnlichen Krankheit. Teil 2: Epidemiologie, Ätiopathogenese, Therapie und Prophylaxe. *Prakt Tierarzt* 94: 436–443
 [15] Quarterly Report of Diagnostic Cases: July to September 2013. *Surveillance* 40(4): 11
 [16] Quarterly Report of Diagnostic Cases: October to December 2014. *Surveillance* 41(4): 8
 [17] Animal Health and Veterinary Laboratories Agency Disease Surveillance Report, May 2014, p. 1
 [18] Emerging threats Cattle, Quarterly Report 2/2014, p. 5
 [19] Mann A (2014): Bleeding Calves Continue. *The Scottish Farmer* vom 28.03.2014
 [20] Tiergesundheitsdienst Bayern (2008): Merkblatt: Todesfälle bei Kälbern mit Blutungsneigung. www.tgd-bayern.de

Informationen in Kürze

Jahresbericht der Europäischen Arzneimittelagentur zur Veterinärpharmakovigilanz

Der Veterinärmedizinische Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat in seiner Februarsitzung den Public Bulletin on Veterinary Pharmacovigilance for 2014 verabschiedet. Das Dokument beinhaltet zahlreiche Tabellen und Abbildungen zu den auf europäischer Ebene eingegangenen Meldungen zum Verdacht unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen. Ausführlich wird hierbei auf die Meldungen und Sicherheitsberichte zu den zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln eingegangen. Der Bericht bietet außerdem einen Überblick über die in der Pharmacovigilance Working Party während des Jahres 2014 durchgeführten Aktivitäten und diskutierten Probleme. Das Dokument EMA/CVMP/793263/2014 ist auf der EMA-Homepage zu finden unter www.ema.europa.eu.

Vereinigtes Königreich installiert Meldesystem zu Mängeln bei Mikrochips

Parallel zur Einführung der verpflichtenden Markierung von Junghunden mittels Mikrochips in Großbritannien wurde im Februar dieses Jahres ein neues Meldesystem für unerwünschte Wirkungen von Mikrochips eingeführt. Tierärzte sind nun verpflichtet, über ein Online-Meldeformular zu berichten, wenn Mikrochips

- nicht ordnungsgemäß funktionieren,
- von der Implantationsstelle abwandern oder

- eine unerwünschte Reaktion hervorrufen (z. B. Infektionen oder Entzündungsreaktion).

Diese neue Datenbank ist beim Veterinary Medicine Directorate angebunden, das auch für die Pharmakovigilanz aller Tierarzneimittel zuständig ist.

<https://www.gov.uk/government/publications/microchip-adverse-event-reporting-scheme>

Überempfindlichkeitsreaktion bei Epirubicin HCL-Infusion einer Katze

Bei der Tumorbehandlung von Kleintieren werden häufig in der Humanmedizin zugelassene Zytostatika eingesetzt, über deren Nebenwirkungen beim Tier kaum Erfahrungen vorliegen. In einem Fallbericht wird über das Auftreten einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion bei einer zehnjährigen weiblichen Katze berichtet. Das kastrierte Tier wurde nach der Exzision eines Adenokarzinoms im Gesäuge chemotherapeutisch behandelt, wofür sechs Infusionsbehandlungen im Abstand von drei Wochen (1 mg/kg Epirubicin HCL in 0,9-prozentiger Kochsalzlösung) vorgesehen waren. Gegen Ende der zweiten Behandlung würgte die Katze, erbrach und entwickelte ein pharyngeales Ödem mit Stridor. Die sofortige Behandlung mit Chlorphenamin, Dexamethason, Maropitant und Sauerstoff führte zu einer Besserung innerhalb von zehn Minuten. Vor den weiteren Behandlungen wurde jeweils eine Prämedikation mit Chlorphenamin durchgeführt. Es traten keine Nebenwirkungen mehr auf. Elliott J (2015): *Journal of Small Animal Practice* 56(5): 356. Open Access <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12350/full>