

Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe

Analyse der Nebenwirkungsmeldungen aus den Jahren 2018 und 2019

Andrea Wenzel und Jessica Thomas

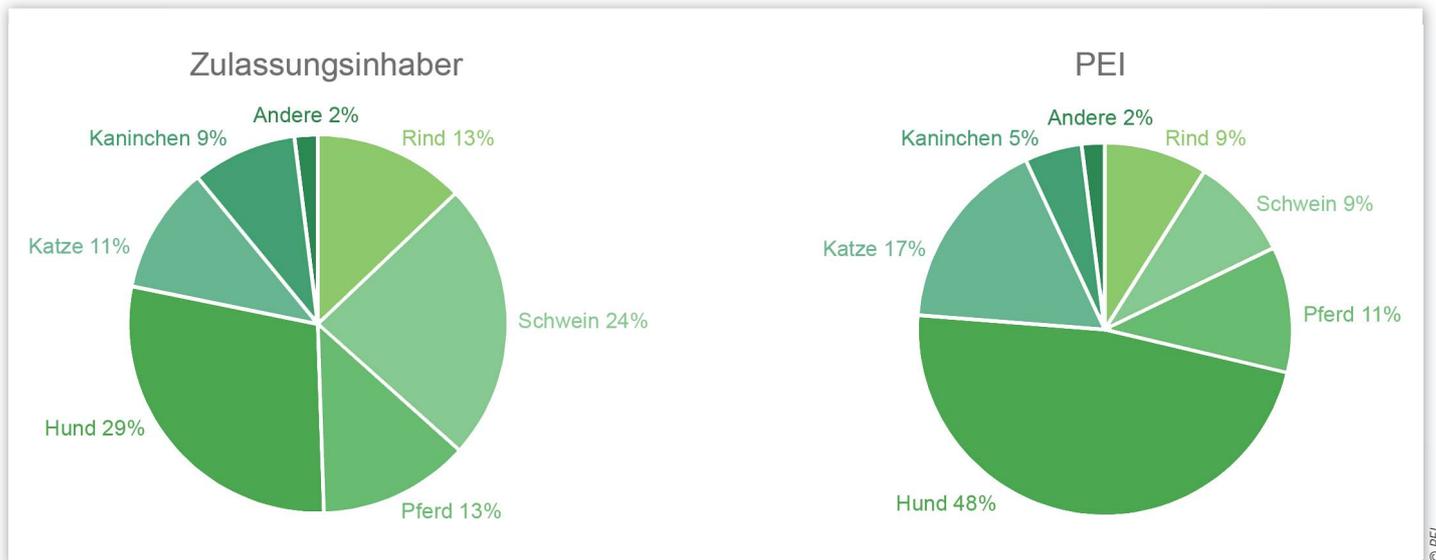


Abb. 1: Verteilung der Meldungen an das PEI und an die Zulassungsinhaber zu den einzelnen Tierarten.

Dieser Bericht fasst die in den Jahren 2018 und 2019 eingegangenen Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Anwendung von immunologischen Arzneimitteln in Deutschland zusammen.

Den direkten Informationsweg zum Paul Ehrlich-Institut (PEI) nutzten nur 14 Prozent der Meldenden, wobei Meldungen von UAWs bei Hund, Katze und Pferd deutlich im Vordergrund standen. Die Mehrzahl der Meldungen (86 Prozent) gelangte vom Tierarzt zu den Zulassungsinhabern und im Anschluss über diese an das PEI. Hier ist ein deutlich höherer Anteil von Meldungen zu landwirtschaftlichen Nutztieren zu verzeichnen (Abb. 1).

Während für die Zulassungsinhaber die Meldung auf elektronischem Weg zum PEI obligatorisch ist, nutzen erfreulicherweise immer mehr Tierarztpraxen das Online-Meldeformular unter www.vet-uaw.de. Weitere Berichte erreichen das PEI über die Bundestierärztekammer (Weiterleitung der verwendeten

Meldeformulare aus dem *Deutschen Tierärzteblatt*), das Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder Einrichtungen des Gesundheitswesens.

Eine UAW-Meldung kann auch den Verdacht auf eine mangelhafte Wirksamkeit beinhalten. Für die Beurteilung des Geschehens ist es wesentlich, ob die Impfung entsprechend den Vorgaben der Gebrauchsinformation durchgeführt wurde. Ferner werden Reaktionen beim Menschen infolge eines meist versehentlichen Kontaktes mit Tierimpfstoffen erfasst. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass sich eine Meldung auch auf mehr als nur einen Impfstoff beziehen kann, wenn das Tier zeitgleich mit mehreren Produkten geimpft wurde.

Dieser Bericht beschränkt sich auf die spontan eingehenden Meldungen zu Immunologika in Deutschland. Zu pharmazeutischen Tierarzneimitteln hat das BVL bereits berichtet [1,2]. Einen Überblick zur Lage in Europa vermitteln die jährlichen Berichte der European Medicines Agency (EMA) [3,4].

Tierart/Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Rind	107	101	111	94	109	148	122	141	139
Kleine Wiederkäuer	4	8	6	5	9	10	8	7	7
Schwein	90	112	116	159	152	211	215	206	283
Pferd	20	35	44	45	42	54	72	120	159
Hund	110	125	170	218	301	340	406	333	379
Katze	40	82	65	47	78	84	121	123	144
Kaninchen	23	44	54	111	72	203	171	113	78
Huhn	15	11	14	16	13	16	11	9	10
Taube	2	3	3	5	2	4	3	1	1
Frettchen	0	0	0	4	1	0	3	2	1
Gesamt	411	521	583	704	779	1070	1132	1055	1201

Tab. 1: Anzahl der Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Der über Jahre hinweg erfolgte kontinuierliche Anstieg bei der Gesamtzahl der Meldungen war 2019 wieder zu beobachten. Bei den einzelnen Tierarten gibt es durchaus Schwankungen zwischen den Jahren (Tab. 1).

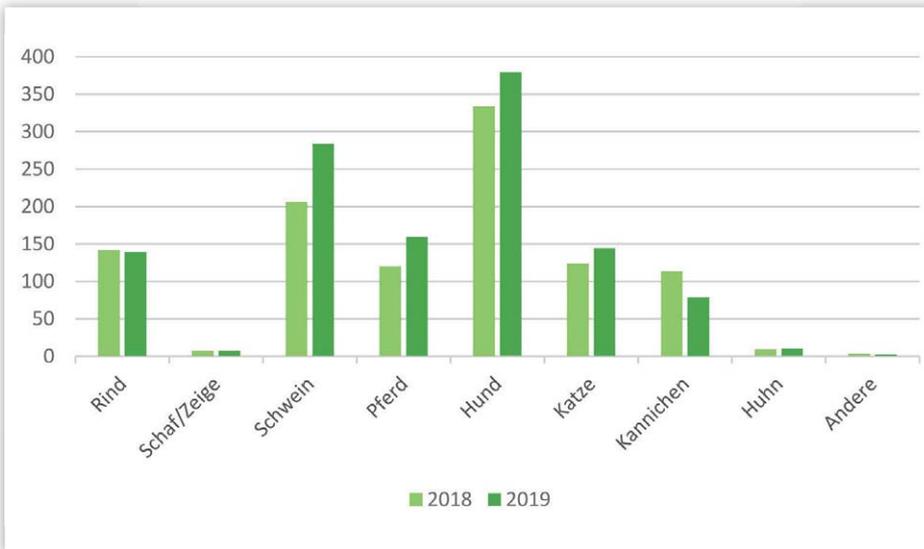


Abb. 2: Vergleich der Meldungen zu den einzelnen Tierarten in den Jahren 2018 und 2019.

Zur besseren Übersicht ist der Anteil der Meldungen je Tierart für die Jahre 2018 und 2019 in **Abbildung 2** dargestellt.

Hund

Mit insgesamt 712 Spontanmeldungen liegt der Hund auch in den Berichtszeiträumen 2018/2019 wieder deutlich vorne. Die am häufigsten gemeldeten Rassen sind in **Abbildung 3** dargestellt. Den Hauptteil der Datenbankeinträge bilden jedoch Meldungen zu Mischlingen und Berichte ohne Rasseangabe.

Bei fast der Hälfte der Meldungen wurde über unerwünschte Reaktionen im Anschluss an Kombinationsimpfstoffe gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza, Leptospirose mit oder ohne Schutz gegen Tollwut berichtet. Eine kausale Zuordnung der Impfreaktion zu einer einzelnen Impfkompone

nt ist in diesen Fällen in der Regel nicht möglich. Die andere Hälfte der Meldungen betraf monovalente Impfstoffe. Wie in den Vorjahren blieb bei diesen die Anzahl der Meldungen nach Anwendung von Impfstoffen gegen Leptospirose mit 45 Prozent unverändert hoch. Zu einem monoklonalen Antikörper gegen Atopische Dermatitis gingen insgesamt 27 Meldungen ein. Mehr als ein Drittel davon standen im Zusammenhang mit Hypersensitivitätsreaktionen nach Anwendung. In zwei anderen Fällen wurde jeweils einem Hund ein Tetanusimpfstoff für Pferde injiziert. Die Impfung von Hunden gegen Tetanus wird von der Ständigen Impfkommission Veterinär (StiKo Vet) nicht empfohlen und es steht derzeit in Deutschland auch kein für den Hund zugelassener Tetanusimpfstoff zur Verfügung. Aus dem Eingang von Nebenwirkungsmeldungen ist zu ersehen, dass beim

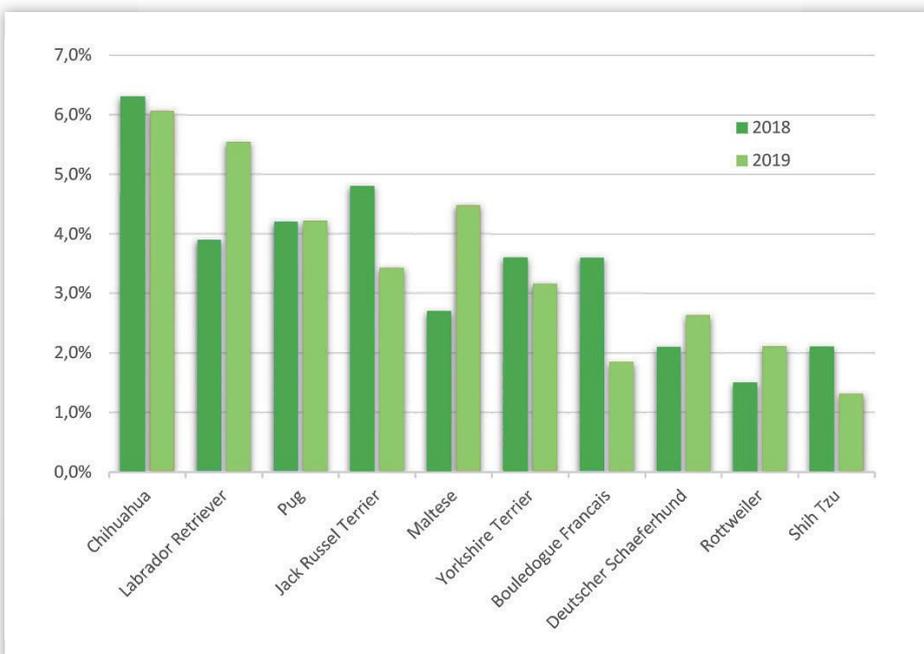


Abb. 3: Anzahl der Meldungen zu den einzelnen Hunderassen in den Jahren 2018 und 2019.

Hund ausgeprägte generelle und lokale Reaktionen auftreten können [3].

Allgemein weist die Mehrzahl der Meldungen beim Hund anhand der Symptomatik auf Formen immunologischer Überempfindlichkeitsreaktionen hin. Hierbei treten Ödeme im Kopf- und Augenbereich genauso wie Juckreiz, Erbrechen und Durchfälle auf. Ein akutes Schockgeschehen mit respiratorischer Symptomatik oder Herz-Kreislauf-Symptomatik wurde bei etwa 23 Prozent der UAW-Meldungen festgestellt. In 41 dieser Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen einem tödlichen Ausgang der gemeldeten Symptome und der Impfstoffverabreichung als wahrscheinlich oder möglich bewertet.

Der Verdacht einer unzureichenden Wirksamkeit, zu dem in den Jahren 2018 und 2019 insgesamt 68 Meldungen eingingen, wurde nur in 25 Fällen als möglich beurteilt. Bei den meisten Fällen konnte aufgrund fehlender weiterführender Untersuchungen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden (31 Prozent) oder die Fälle wurden als unwahrscheinlich beurteilt (43 Prozent).

Katze

Zu Impfungen bei der Katze gingen in den beiden Jahren 267 spontane Meldungen ein. Die Europäische Kurzhaarkatze war erwartungsgemäß am häufigsten vertreten, hinsichtlich der Rassenhäufigkeit werden Britische Kurzhaar mit 27, Maine Coone mit elf und Norwegische Waldkatzen mit zehn Fällen häufiger als andere genannt. Mehrfachimpfstoffe mit und ohne Tollwutkomponente führen bei der Katze die Statistik an. Am häufigsten wurden Symptome wie Fieber (89 Fälle), Apathie (59 Fälle) und Erbrechen (48 Fälle), aber auch Inappetenz, Appetitverlust, verminderter Appetit und Anorexie (insgesamt 89 Fälle) gemeldet. Über schwere anaphylaktische Reaktionen wurde in 22 Fällen berichtet, sieben dieser Fälle endeten tödlich. Insgesamt wurden 44 Todesfälle gemeldet, wobei bei 17 ein kausaler Zusammenhang zur Impfung hergestellt wurde. Zu Lokalreaktionen wurden dem PEI 21 Fälle gemeldet, darunter vier Berichte zur Entwicklung eines Fibrosarkoms.

Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde 25 Mal mitgeteilt. Acht dieser Fälle berichteten über Panleukopenie und weitere acht Fälle über Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Katzenschnupfenkomplex. Drei Fälle standen im Zusammenhang mit Chlamydieninfektionen und jeweils zwei Fälle mit Dermatophytose bzw. dem Felinen Leukämievirus. Je eine Meldung erhielt das PEI zu einem Immunmodulator und einem Impfstoff gegen Feline Infektiöse Peritonitis. Bei insgesamt acht dieser Fälle wurde ein möglicher Zusammenhang zur Impfung gesehen. Zehn Meldungen konnten aufgrund nicht ausreichender Information nur unzureichend bewertet

werden und bei sieben Fällen wurde ein Zusammenhang zur Impfung als unwahrscheinlich klassifiziert.

Pferd

Zur Impfstoffanwendung beim Pferd erreichten das PEI in den Berichtszeiträumen insgesamt 279 Meldungen. Mit 207 Eingängen führen die equinen Influenzavakzinen die Statistik an; in 111 dieser Meldungen waren Kombinationsimpfstoffe mit Tetanustoxoid genannt. Mit 27 Berichten sind die equinen Herpesvirusvakzinen ebenfalls häufig vertreten. Zwanzig Meldungen gingen zu monovalenten Tetanusimpfstoffen ein. Elf Berichte betreffen Meldungen zu inaktivierten Impfstoffen gegen Trichophytie und Mikrosporidien. Zwei Eingänge berichten über allergische Reaktionen nach Anwendung eines Immunmodulators. Das PEI erhielt einen Bericht zu einem Produkt, das – obwohl nicht für das Pferd zugelassen – zur immunologischen Beeinflussung des Geschlechtstriebes angewendet wurde. In diesem Fall zeigte das Pferd nach der ersten Anwendung eine Reaktion an der Injektionsstelle und unmittelbar nach der zweiten Anwendung Anaphylaxie mit Todesfolge.

Allgemein werden lokale Reaktionen nach Injektionen bei Pferden am häufigsten als UAW genannt. In Verbindung hiermit stehen Einschränkungen der Beweglichkeit, die sich je nach Injektionsort auf die Futtermittelaufnahme (steifer Hals) oder Veränderungen des Gangbildes (Injektion in die Brustmuskulatur) auswirken können.

Innerhalb der Gruppe der systemischen Impfreaktionen wurde in 87 Fällen über eine erhöhte Körperinnentemperatur oder Fieber sowie in 46 Fällen über Lethargie berichtet. Zu Aborten lagen vier Meldungen vor und über Todesfälle wurde in neun Fällen berichtet, davon standen fünf im Zusammenhang mit einem akuten Schockgeschehen. Bei insgesamt acht der neun Fälle wurde ein Zusammenhang mit dem Impfstoff als wahrscheinlich oder möglich bewertet.

Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde viermal gemeldet, wobei in drei Fällen ein Zusammenhang zum Impfstoff aufgrund fehlender Informationen nicht eindeutig beurteilt werden konnte. Im vierten Fall wurde der Verdacht als unwahrscheinlich klassifiziert.

Rind

Zur Impfstoffanwendung beim Rind lagen für das Jahr 2018 insgesamt 141 Meldungen und für das Jahr 2019 insgesamt 139 Meldungen vor. Mit 93 gemeldeten Datensätzen bezogen sich 2018 die meisten Meldungen auf die Anwendung von Kombinationsimpfstoffen. Insgesamt 64 Meldungen erhielt das PEI im genannten Jahr zu monovalenten Impfstoffen. 2019 bezogen sich wesentlich mehr Meldungen auf die Anwendung von monovalenten Impfstoffen (insgesamt 118 Meldungen), 54 Meldungen gingen zu den Kombinationsimpfstoffen ein.

2018 machten die Meldungen zu Impfstoffen gegen Enzootische Bronchopneumonie mit 72 Ereignissen den größten Anteil aus, gefolgt von 28 Datensätzen zu Impfstoffen gegen Neugeborenenruhr und 20 Meldungen zu BTV-Impfstoffen. Bei Impfstoffen mit bakteriellen Antigenen (Pasteurellose, Q-Fieber, Clostridieninfektionen oder Salmonellose) wurden insgesamt zwölf Meldungen erfasst. Zu Trichophytievakzinen gingen 15 Berichte ein. Gemeldet wurden außerdem sechs Fälle zu BVD-Impfstoffen. Hier fiel 2018 ein Fall besonders ins Auge, in dem von einem Kalb mit diagnostizierter BNP (Bovine neonatale Panzytopenie) berichtet wurde, dessen Mutter Jahre zuvor mit PregSure BVD® geimpft worden war. Dieser Fall verdeutlicht, dass trotz Ruhen der Zulassung des Impfstoffs und einem Vermarktungsstopp seit März 2010 selbst viele Jahre später von damals geimpften Muttertieren noch sogenannte Blutschwitzer-Kälber [6] geboren werden können.

2019 überwogen die Meldungen zu den BTV-Impfstoffen mit insgesamt 74 Datensätzen deutlich. Auf die Impfstoffe gegen Enzootische Bronchopneumonie entfielen 50 Meldungen, gefolgt von 13 Meldungen zu Impfstoffen mit bakteriellen Komponenten und zehn Meldungen zu Trichophytie-Impfstoffen. Zu BVD-Impfstoffen und Vakzinen gegen Neugeborenenruhr wurden jeweils fünf Meldungen registriert.

Sowohl 2018 als auch 2019 wurden jeweils drei Meldungen zu einem Kombinationsimpfstoff gegen Enzootische Bronchopneumonie inklusive BVD-Komponente erfasst. Lediglich eine Meldung ging zu einem bestandsspezifischen Impfstoff ein.

Im Vordergrund der beim Rind gemeldeten Impfreaktionen standen schwere allergische Zwischenfälle. Ein massives allergisches Geschehen deutet sich beim Rind oft innerhalb weniger Minuten nach der Impfung an und ist durch plötzlich einsetzende respiratorische Erscheinungen gekennzeichnet. Häufig wird Schaumbildung am Maul beschrieben. Ohne sofortige Behandlung besteht das Risiko, dass die Tiere verenden.

Im Berichtszeitraum gab es insgesamt 51 Meldungen über Aborte. Deren Beurteilung ist aufgrund der Datenlage meist schwierig [5]. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung konnte allerdings in keinem Fall angenommen werden.

Ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit wurde 107 Mal gemeldet, aber nur in 22 Prozent der Fälle wurde dies als ein mögliches Versagen des Impfstoffs bewertet.

Kleine Wiederkäuer

Zu den Impfstoffen für Schaf und Ziege erreichten das PEI in den beiden Jahren insgesamt 14 Meldungen, wobei sich zehn Meldungen auf Schafe bezogen. Im Vordergrund standen Reaktionen an der Injektionsstelle oder systemische Reaktionen wie Lethargie oder Anorexie nach

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Humanmeldungen	19	22	19	21	15	21	19	12	26

Tab. 2: Anzahl der Meldungen zu unerwünschten Kontakten von Personen mit Tierimpfstoffen

Impfung. Ein Kombinationsimpfstoff mit Clostridien- und Pasteurellaantigenen wurde in sechs Meldungen erwähnt. Drei Berichte standen im Zusammenhang mit einer Impfung gegen Chlamydienabort; zur Impfung gegen Moderhinke und zur Impfung gegen Clostridiose wurden jeweils zwei und zur Impfung gegen Blauzungenkrankheit eine Meldung verzeichnet. Eine Meldung ließ sich einem Q-Fieber-Impfstoff zuordnen und insgesamt zwei Meldungen entfielen auf Tetanusimpfungen mit einem nicht für diese Tierarten zugelassenen Impfstoff.

Insgesamt fünf Meldungen wurden bezüglich des Verdachts auf unzureichende Wirksamkeit registriert; in zwei Fällen wurde dies als möglich beurteilt.

Schwein

Zu Impfstoffen für das Schwein liegen für die Berichtszeiträume insgesamt 489 Meldungen vor – 206 Meldungen aus 2018 und 283 Meldungen aus 2019. Davon galten insgesamt 598 Berichte monovalenten Impfstoffen, 99 Ereignisse betrafen Kombinationsimpfstoffe und fünf Datensätze wurden zu stallspezifischen Impfstoffen registriert. Bei Aufschlüsselung mit Bezug auf die Impfantigene ließen sich die meisten Meldungen zu den PRRSV-Vakzinen (214 Meldungen), den Circovirus-Vakzinen (110 Meldungen) sowie zu den Impfstoffen gegen Mycoplasmen (103 Meldungen) und gegen porcine Influenza zuordnen (77 Meldungen). Bezüglich der Behandlung von Schweinen zur Immunkastration gingen insgesamt fünf Meldungen ein, wobei vier von anaphylaktischen Reaktionen berichteten und sich eine auf den Verdacht ungenügender Wirksamkeit bezog.

Die Symptomatik der Nebenwirkungen entsprach allgemein den bekannten klinischen Bildern. Dazu gehören plötzliche Todesfälle, Kreislaufkollaps, respiratorische Symptome, Erbrechen oder Durchfälle. Schockgeschehen dominierten die Meldungen zu Impfungen beim Ferkel.

Der Anteil der Meldungen, die einen Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit äußerten, war beim Schwein mit insgesamt 313 Meldungen in beiden Jahren besonders hoch. In 152 Fällen wurde dieser Verdacht jedoch als unwahrscheinlich bewertet. Die Statistik in der Datenbank wird hier von den PRRS-Vakzinen mit 128 und den Circovirusvakzinen mit 104 Einträgen angeführt. Weitere Fälle betreffen insbesondere Impfstoffe mit Influenza- und Mycoplasmenantigenen.

Kaninchen

In den Jahren 2018 und 2019 erreichten das PEI zu den Kaninchenimpfstoffen insgesamt 191 Meldungen. Im Vergleich zu den Jahren

2016 und 2017 sind die Zahlen leicht rückläufig (**s. Tab. 1**). Allein 94 Meldungen bezogen sich auf den Verdacht der mangelhaften Wirksamkeit, jedoch wurde dieser Verdacht bei 28 Meldungen als unwahrscheinlich bewertet. Zu den Impfstoffen gegen RHD erhielt das PEI insgesamt 151 UAW-Meldungen. Bei Kombinationsimpfstoffen gegen Myxomatose und RHD waren es 42 Meldungen und 31 Datensätze betrafen die monovalenten Myxomatose-Impfstoffe.

Geflügel

In den Berichtszeiträumen gingen beim PEI 19 Meldungen zum Huhn, zwei Meldungen zur Taube sowie eine zur Pute ein. Bei Letzterer handelt es sich um einen Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit nach Anwendung eines Schweineimpfstoffs gegen Rotlauf. Puten sind zwar empfänglich für *Erysipelothrix rhusiopathiae*, einen zugelassenen Impfstoff gibt es für diese Tierart jedoch nicht. Beim Huhn standen die Beanstandungen wegen mangelhafter Wirksamkeit mit insgesamt zehn Meldungen deutlich im Vordergrund. Dabei betrafen drei Meldungen einen Kombinationsimpfstoff gegen Mareksche Krankheit und Infektiöse Laryngotracheitis (ILT) und drei Meldungen einen Impfstoff zur Kontrolle von Kokzidiose. In fünf Fällen wurde der Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit jedoch als unwahrscheinlich eingestuft.

Meldungen zum Menschen

In den Jahren 2018 und 2019 erreichten das PEI insgesamt 38 Meldungen zu Reaktionen beim Menschen (**Tab. 2**). In der Mehrzahl handelte es sich um unfallbedingte Stichverletzungen beim Injizieren. Betroffen waren 18 Tierärzte, sieben tierärztliche Hilfspersonen sowie in 13 Fällen die Tierhalter. Stichverletzungen durch Kanülen sollten stets ernst genommen werden, auch wenn angenommen wird, dass keine oder nur eine minimale Menge des Arzneimittels injiziert wurde. Dem PEI liegen Meldungen vor, in denen es zu gravierenden Entzündungen kam und chirurgische Eingriffe erforderlich waren. Alle Impfstoffe mit Adjuvantien auf Mineralölbasis enthalten diesbezügliche Warnhinweise in der Gebrauchsinformation.

Zusammenfassung

Keine wirksame Medizin ist risikofrei und auch Tierimpfstoffe können Nebenwirkungen verursachen. Obwohl im Vorfeld einer Zulassung umfangreiche klinische Prüfungen stattfinden, lassen sich einzelne Risiken der Impfstoffanwendung erst unter Praxisbedingungen

einschätzen. Es gilt, die seltenen Auswirkungen auf behandelte Tiere durch Impfstoffe und andere immunologische Arzneimittel rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen.

Der systematischen Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen kommt deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Das elektronische Erfassen und Übertragen in die Datenbank der EMA erlaubt es, diese Informationen auch auf europäischer Ebene zusammenzuführen. Damit ist gesichert, dass den verantwortlichen Behörden stets ein aktueller Überblick zur Situation und zu möglichen Risiken der Arzneimittelsicherheit in Europa zur Verfügung steht.

Das PEI dankt allen Kolleginnen und Kollegen und anderen Berichterstatern in Deutschland für ihre Unterstützung. Das stetig steigende Engagement bei der Meldung von unerwünschten Ereignissen erlaubt ein frühzeitiges Erkennen von Risiken und trägt so zur Maximierung des Nutzens von Tierimpfstoffen bei.

Literatur:

- [1] Neubert A, McDaniel C (2019): Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2018. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. DTBI. 67(5): 671–675.
- [2] Kirsch K S, Schirmann K, McDaniel C (2020): Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2019. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. DTBI. 68(5): 630–636.
- [3] EMA (2019): Veterinary pharmacovigilance 2018. Public bulletin. www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2018_en.pdf.
- [4] EMA (2020). Veterinary pharmacovigilance 2019. Public bulletin. www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/public-bulletin-veterinary-pharmacovigilance-2019_en.pdf.
- [5] CuBler K, Schwedinger E (2018): Tetanusimpfung beim Hund nicht empfohlen. DTBI. 66(5): 650–654.
- [6] CuBler K (2014): Abortgeschehen bei Rindern nach einer Impfung – Nebenwirkung oder zufälliges Ereignis? DTBI. 62(6): 800–804.

Korrespondierende Autorin:

Andrea Wenzel



Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, vetmittelsicherheit@pei.de