

BVL/PEI

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Abteilung Tierarzneimittel

Dr. Constance McDaniel
Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin
Tel. +49 30 18444304-44
Fax +49 30 18444304-09
uaw@bvl.bund.de, www.bvl.bund.de

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel

Dr. Regina Wolf
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
Tel. +49 6103 77-1800
Fax +49 6103 77-12 79
vetmittelsicherheit@pei.de, www.pei.de

Meldung unerwünschter Ereignisse unter
www.vet-uaw.de

Pharmakovigilanzreport immunologischer Tierarzneimittel

Analyse der Meldungen unerwünschter Ereignisse in Deutschland aus dem Jahr 2021

Andrea Wenzel, Jessica Thomas, Elke Schwedinger, Regina Wolf

Dieser Bericht fasst die im Jahr 2021 eingegangenen Meldungen über unerwünschte Ereignisse (UE) nach Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln in Deutschland zusammen.

2021 nutzen 12 Prozent der Meldenden den direkten Informationsweg zum Paul-Ehrlich-Institut (PEI), wobei Meldungen von Nebenwirkungen bei Hund, Katze und Pferd deutlich im Vordergrund standen. Die Mehrzahl der Meldungen (87 Prozent) erfolgte von Tierärzt:innen an den jeweiligen Zulassungsinhaber und im Anschluss über diese an das PEI. Hier war ein deutlich höherer Anteil von Meldungen zu landwirtschaftlichen Nutztieren zu verzeichnen. Weitere Berichte (1 Prozent) erreichten das PEI über die Bundestierärztekammer, das Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder Einrichtungen des Gesundheitswesens. Das Meldeaufkommen bei den einzelnen Tierarten ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Eine UE-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. Zudem werden Reaktionen beim Menschen infolge eines meist versehentlichen Kontaktes mit immunologischen Tierarzneimitteln erfasst. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass sich eine Meldung auch auf mehr als nur ein Produkt beziehen kann, wenn bei einem Tier zeitgleich mehrere Produkte angewendet wurden. Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf die spontan eingehenden Meldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln in Deutschland. Zu pharmazeutischen Tierarzneimitteln hat das BVL bereits berichtet [1]. Unter www.adrreports.eu/vet/en/index.html ist außerdem

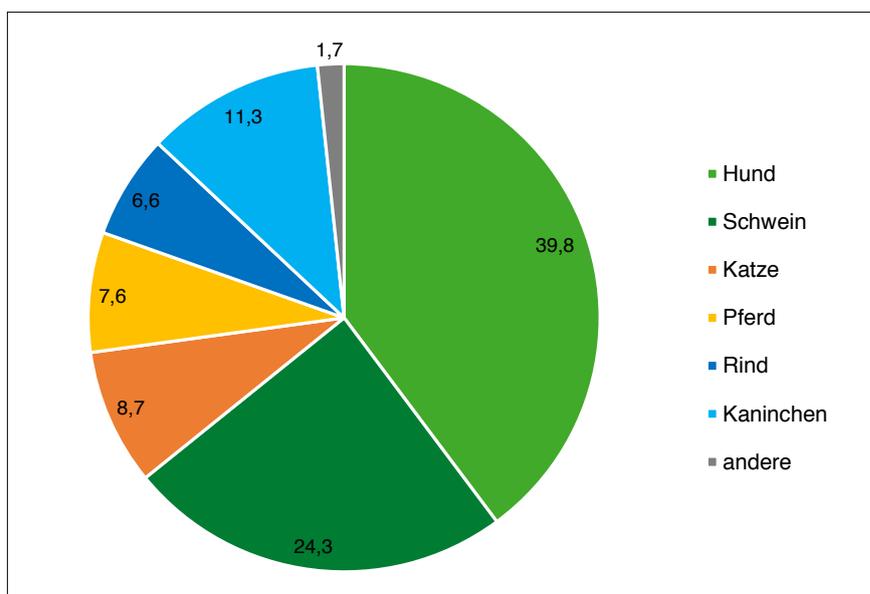


Abb. 1: Verteilung der Meldungen gemäß den einzelnen Tierarten (in Prozent).

eine Suche zu unerwünschten Ereignissen der zentral zugelassenen Produkte entweder auf Produkt- oder auf Substanzebene möglich.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

2021 gingen insgesamt 1 258 Meldungen zu Tieren im PEI ein, damit war die Gesamtzahl etwas geringer als im Vorjahr. **Tabelle 1** gibt die Anzahl der Meldungen pro Tierart in den Jahren 2012 bis 2021 wieder.

Die Terminologie für UEs wird durch das „Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs“ (VeDDRA) festgelegt, das diese eindeutig mit einem entsprechenden Code verbindet. Dieser Code basiert auf einer Hierarchie mit vier Ebenen: von oben nach unten SOC = Organklasse, HLT = „high level term“, PT = „preferred term“,

LLT = „low level term“. Am detailliertesten ist der LLT. In dieser Zusammenfassung werden die Daten der PT-Ebene verwendet, da sie noch eine relativ genaue Zuordnung und Gruppierung der Symptome erlauben, ohne zu sehr ins Detail zu gehen. **Abbildung 2** zeigt die häufigsten gemeldeten Symptome kodiert nach VeDDRA [2].

Anaphylaxien sowie Hypersensitivitätsreaktionen, die in zeitlich nahem Abstand zur Impfung auftreten, werden relativ häufig gemeldet. Diese Reaktionen äußern sich bei den verschiedenen Tierarten mit unterschiedlichen Symptomen – wie in Tabelle 2 dargestellt. Zur Beurteilung eines Ereignisses ist es hilfreich, wenn bei den Meldungen von den Tierärzt:innen bereits mitgeteilt wird, ob ein Verdacht auf eine Anaphylaxie oder Hypersensitivitätsreaktion besteht.

Tierart \ Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Rind	101	111	94	109	148	122	141	139	113	83
Kleine Wiederkäuer	8	6	5	9	10	8	7	7	10	6
Schwein	112	116	159	152	211	215	206	283	401	306
Pferd	35	44	45	42	54	72	120	159	114	96
Hund	125	170	218	301	340	406	333	379	423	501
Katze	82	65	47	78	84	121	123	144	135	109
Kaninchen	44	54	111	72	203	171	113	78	113	142
Huhn	11	14	16	13	16	11	9	10	20	10
Taube	3	3	5	2	4	3	1	1	4	3
Andere	0	0	4	1	0	3	2	1	2	2
Gesamt	521	583	704	779	1070	1132	1055	1201	1335	1258

Tab. 1: Anzahl der Meldungen zu den einzelnen Tierarten von 2012–2021

Hund

Mit insgesamt 501 Spontanmeldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln im Berichtszeitraum ist die Tierart Hund erneut hinsichtlich der Anzahl der Meldungen führend. In 435 Meldungen ging es um den Verdacht eines unerwünschten Ereignisses nach Anwendung (**Abb. 3**). Den Hauptteil der Datenbankeinträge stellen wie in den Vorjahren Meldungen zu

Mischlingen und Berichte ohne Rasseangabe dar (insgesamt 32,5 Prozent). Bei den Rassen sind der Labrador Retriever (7 Prozent), der Chihuahua (5 Prozent) und der Golden Retriever (3 Prozent) am häufigsten genannt.

In 54 Prozent der Meldungen wurde über UEs nach Verabreichung von Kombinationsimpfstoffen gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose mit oder

ohne Schutz gegen Tollwut berichtet. Eine kausale Zuordnung der Impfreaktion zu einer einzelnen Impfstoffkomponente ist in diesen Fällen i. d. R. nicht möglich. Die anderen 46 Prozent betrafen monovalente Impfstoffe oder andere immunologische Tierarzneimittel. Der Anstieg im Bereich der immunologischen Tierarzneimittel ist v. a. auf die Anwendung monoklonaler Antikörper zurückzuführen. Da es sich bei den behandelten Tieren häufig um geriatrische Hunde handelte, gestaltet sich die Bewertung eines kausalen Zusammenhangs aufgrund der Vorerkrankungen der Tiere meist schwierig. Insgesamt standen 41,5 Prozent der Meldungen beim Hund im Zusammenhang mit Hypersensitivitätsreaktionen (VeDDRA-Kodierung für Anaphylaxie, Hypersensitivität, Schock und Kollaps).

Die Mehrzahl der Symptome beim Hund weist auf Formen immunologischer Überempfindlichkeitsreaktionen hin (**Abb. 4**). Hierbei treten Ödeme im Kopf- und Augenbereich genauso wie Unwohlsein, Erbrechen und Durchfälle auf (**Tab. 2**). Ein akutes Schockgeschehen mit respiratorischer oder Herz-Kreislauf-Symptomatik wurde bei etwa 12 Prozent der Meldungen festgestellt. Ein tödlicher Ausgang wurde in 60 Fällen berichtet, wobei jedoch in nur 14 dieser Meldungen ein Zusammenhang zwischen dem

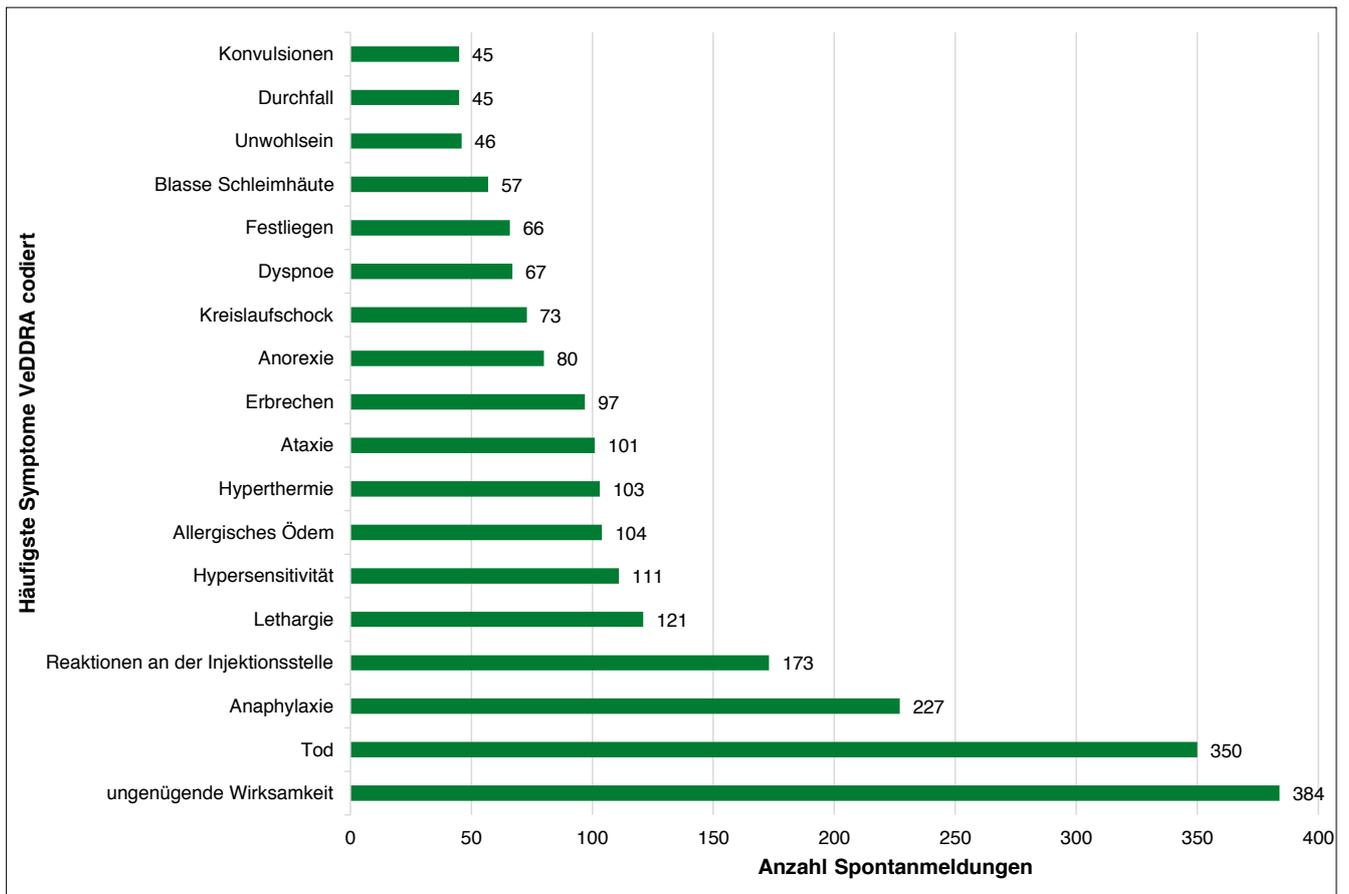


Abb. 2: Verteilung der Anzahl* der Spontanmeldungen nach Symptomen (codiert nach VeDDRA auf PT -Level).

*Mehrfache VeDDRA-Codierungen pro Fall sind möglich.

Spezies	Klinische Symptome
Hund	Nervosität, Urtikaria, Pruritus, Angio- ödem, Erbrechen, spontane Defäka- tion, Dyspnoe, Kollaps, Konvulsionen
Katze	Pruritus, Angioödem, Speichelfluss, Erbrechen, Dyspnoe, Koordinations- störung, Kollaps
Pferd	Zittern, Schwitzen, Koordinations- störung, Husten, Dyspnoe, Durchfall, Kolik, Kollaps
Rind und Schaf	Urtikaria, Rastlosigkeit, Pruritus, Angioödem, spontane Defäkation, spontanes Wasserlassen, Husten, Dyspnoe, Zyanose, Tympanie, Kollaps
Schwein	Dyspnoe, Zyanose, Pruritus, Kollaps, Durchfall

Tab. 2: Klinische Symptome von Anaphylaxie bei verschiedenen Tierarten [3]

Todesfall und der Impfstoffverabreichung als wahrscheinlich oder möglich bewertet wurde. Ungefähr 9 Prozent der Meldungen bezogen sich auf Injektionsreaktionen an der Impfstelle (lokales Ödem oder Schmerz).

Zum Verdacht unzureichender Wirksamkeit bei Hunden gingen 2021 insgesamt 65 Meldungen ein, der in nur zwölf Meldungen als

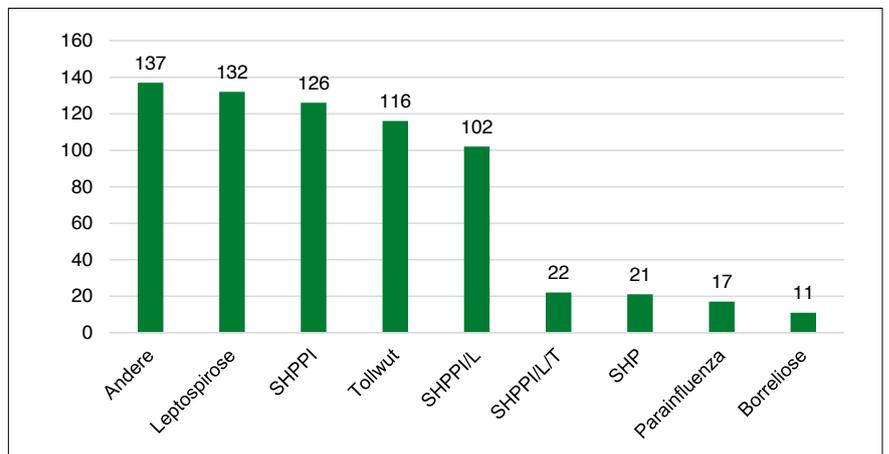


Abb. 3: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit bei Hunden nach Produktgruppen.

*Mehrere Produkte können in einer Meldung genannt worden sein.

möglich beurteilt wurde. Bei den meisten Fällen konnte aufgrund fehlender weiterführender Untersuchungen keine abschließende Bewertung vorgenommen werden (60 Prozent) oder ein Zusammenhang mit dem Impfstoff wurde als unwahrscheinlich beurteilt (21 Prozent).

Katze

2021 gingen zu UEs nach Impfungen bei der Katze 109 spontane Meldungen beim PEI ein. In 98 Meldungen ging es um den UE-Verdacht

nach Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels. Mehrfachimpfstoffe mit und ohne Tollwutkomponente führen bei der Katze die Statistik an (74 Prozent). Die Europäische Kurzhaarkatze ist erwartungsgemäß am häufigsten vertreten (50 Prozent). Hinsichtlich der Rassehäufigkeit werden zudem die Britische Kurzhaarkatze mit 7,4 Prozent und die Maine Coon mit 6,5 Prozent der Fälle häufiger genannt.

Am häufigsten werden Symptome wie Lethargie/Unwohlsein (45 Fälle), Inappetenz

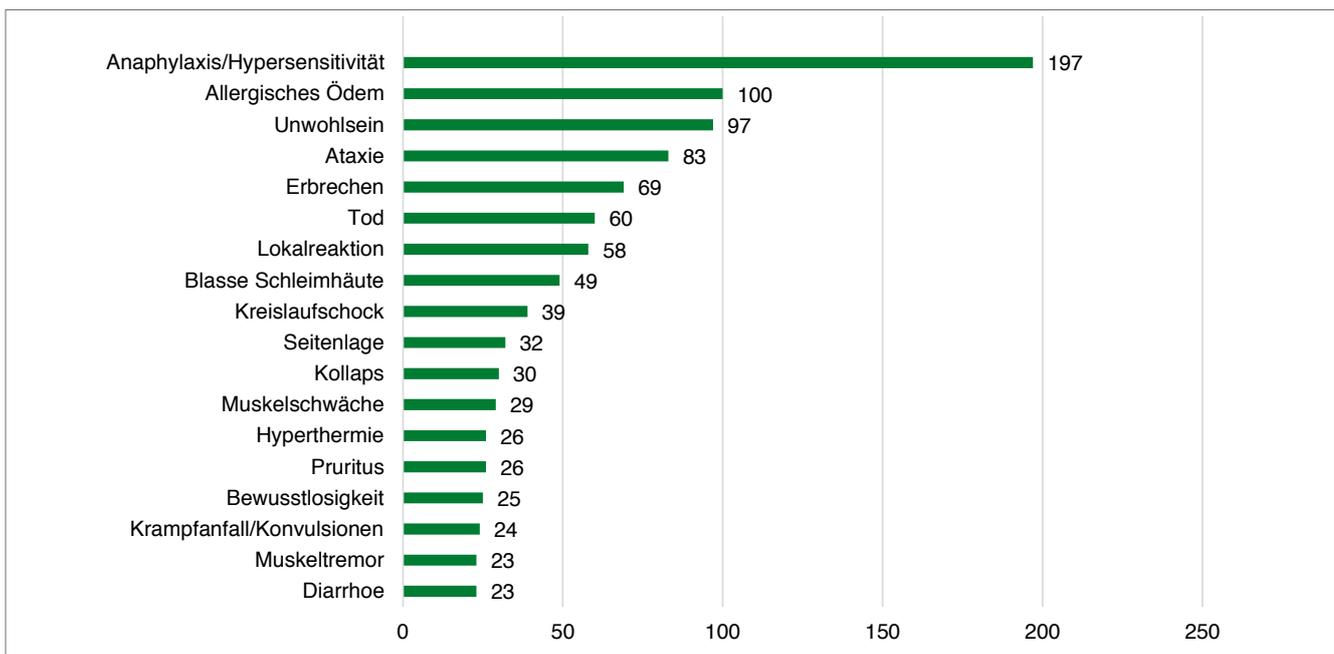


Abb. 4: Verteilung der Anzahl der Spontanmeldungen beim Hund nach Symptomen (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level).

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

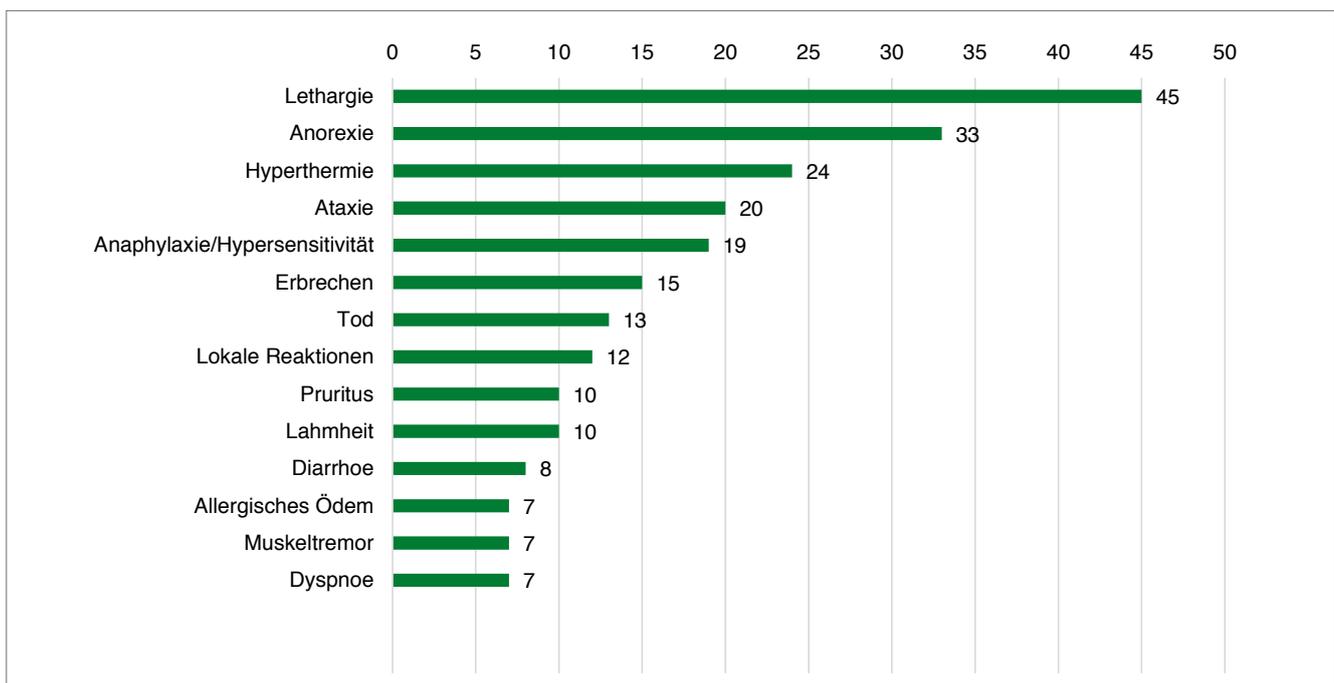


Abb. 5: Verteilung der Anzahl* der Spontanmeldungen bei der Katze nach Symptomen (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level).

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

(33 Fälle) und Hyperthermie (24 Fälle) gemeldet. Insgesamt wurden 13 Todesfälle gemeldet (**Abb. 5**), wobei neun Fälle Impfstoffe mit RC(P)- und/oder FeLV-Komponente und drei Fälle Produkte mit monoklonalen Antikörpern betrafen; ein Fall betraf ein Produkt mit Tollwutkomponente (**Abb. 6**). Bei sieben dieser Fälle wurde ein kausaler Zusammenhang zur Impfung hergestellt. Über schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wurde in 19 Fällen berichtet. Keiner dieser Fälle endete tödlich. Zu

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle wurden dem PEI zwölf Fälle gemeldet, darunter zwei Berichte zur Entwicklung eines Fibrosarkoms.

Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde in zehn Fällen gemeldet. Bei einem dieser Fälle wurde ein möglicher Zusammenhang zur Impfung gesehen. Sechs Meldungen konnten aufgrund nicht ausreichender Information nur unzureichend bewertet werden und bei drei Fällen wurde ein Zusammenhang zur Impfung als unwahrscheinlich klassifiziert.

Pferd

Im Jahr 2021 erreichten das PEI zur Impfstoffanwendung beim Pferd insgesamt 94 Meldungen. In 85 Fällen ging es um den UE-Verdacht nach Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels (**Abb. 7**).

Mit 48 Meldungen führen die equinen Influenzaimpfstoffe mit oder ohne Tetanuskomponente die Statistik an; in 30 dieser Meldungen waren Kombinationsimpfstoffe mit Tetanustoxoid genannt.

Am häufigsten wurden bei Pferden lokale Reaktionen nach Injektionen genannt (**Abb. 8**). In Verbindung hiermit stehen Ein-

schränkungen der Beweglichkeit, die sich je nach Injektionsort auf die Futtermittelaufnahme (steifer Hals) oder Veränderungen des Gang-

bildes (Injektion in die Brustmuskulatur) auswirken können.

Innerhalb der Gruppe der systemischen Impfreaktionen wurde in jeweils 27 Fällen über eine erhöhte Körpertemperatur/Fieber und Lethargie berichtet. Zu Aborten gingen zwei Meldungen ein. 13 Fälle berichteten über ein akutes Schockgeschehen, wovon fünf tödlich verliefen.

Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde neunmal gemeldet, wobei in drei Fällen ein Zusammenhang zum Impfstoff aufgrund fehlender Informationen nicht eindeutig beurteilt werden konnte. In drei Fällen wurde ein Zusammenhang mit dem Impfstoff als unwahrscheinlich klassifiziert.

Rind

Zur Impfstoffanwendung beim Rind wurden für das Jahr 2021 insgesamt 83 Meldungen registriert. In 61 Meldungen ging es um den UE-Verdacht nach Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels, in den restlichen 22 Meldungen wurde der Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit geäußert. Eine Verteilung der Meldungen auf die einzelnen Produktgruppen sind der **Abbildung 9** zu entnehmen.

Abbildung 10 zeigt die Symptome, die bei einem UE-Verdacht am häufigsten berichtet wurden. Todesfälle wurden in 39 Meldungen kodiert. In 24 dieser Meldungen bestand ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Impfung. Die Tiere zeigten in der Mehrzahl dieser Fälle (79 Prozent) zuvor Anzeichen einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion. Im Berichtszeitraum gab es insgesamt zwölf Meldungen über Aborten als unerwünschte Wirkung nach Impfung. Die Beurteilung dieser Berichte ist aufgrund der Datenlage meist schwierig [4]. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung konnte in keinem dieser Fälle angenommen werden.

Ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit wurde bei 22 Meldungen geäußert, aber nur in 27 Prozent der Fälle wurde dies als ein mögliches Versagen des Impfstoffs bewertet. Betroffen waren die Impfstoffgruppen BRSV + PI intranasal, enzootische Bronchopneumonie, Trichophytie, BRSV, BVD/MD + BRSV + P13 und Neugeborenen-Diarrhoe.

Kleine Wiederkäuer

Zu den Impfstoffen für Schaf und Ziege erreichten das PEI im Jahr 2021 insgesamt sechs Meldungen, jeweils drei pro Spezies.

Zur Spezies Ziege ging eine Meldung mit Verdacht auf

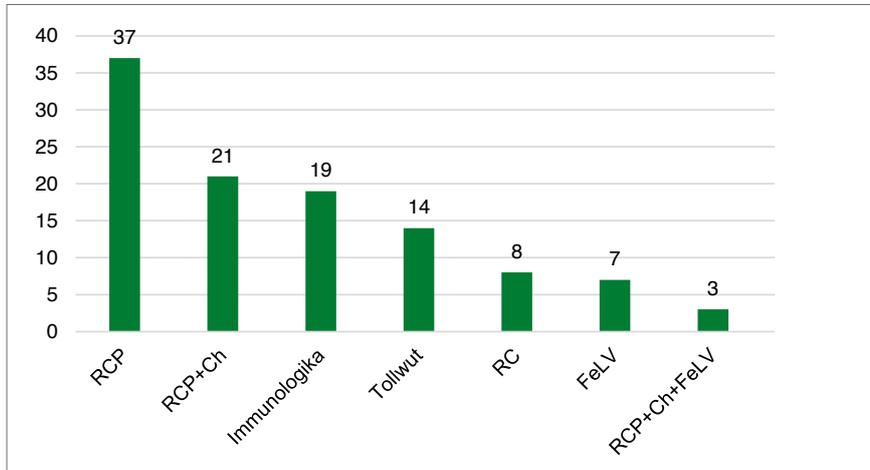


Abb. 6: Anzahl* Meldungen zur Sicherheit bei Katzen nach Produktgruppen.

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein.

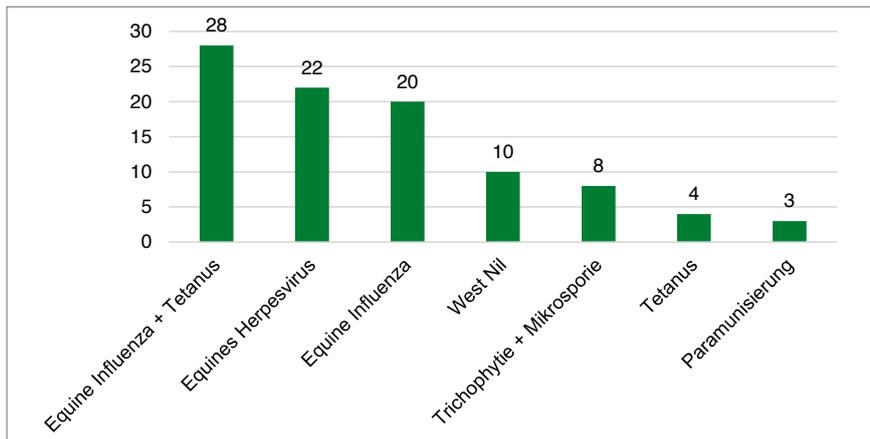


Abb. 7: Anzahl* Meldungen zur Sicherheit beim Pferd nach Produktgruppen.

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein.

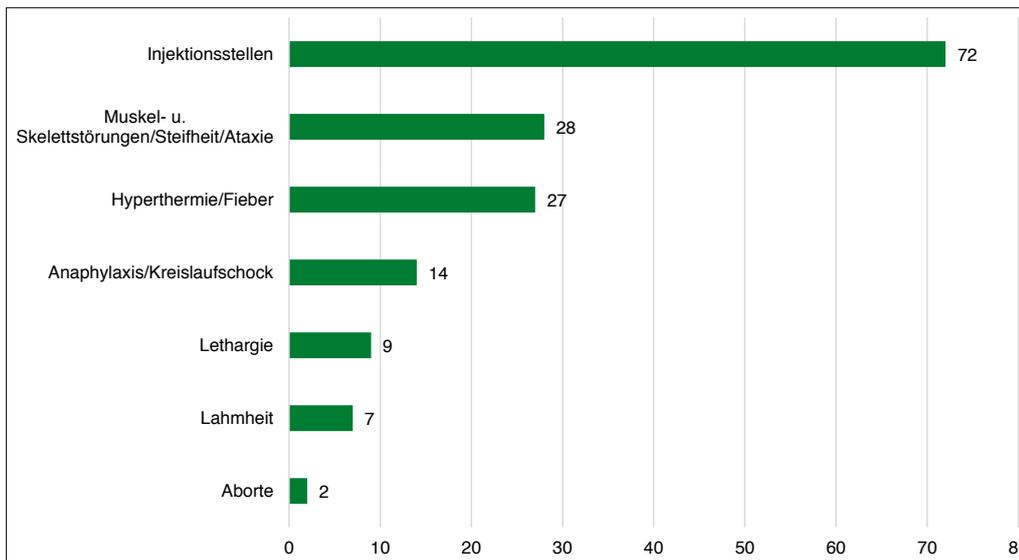


Abb. 8: Verteilung der Anzahl* der Spontanmeldungen beim Pferd nach Symptomen (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level).

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

ungenügende Wirksamkeit für einen Trichophytie-Impfstoff ein. Ein Versagen des Impfstoffs, der nicht für Ziegen zugelassen ist, wurde allerdings mit unwahrscheinlich bewertet. In der zweiten Meldung zur Tierart Ziege wurde ein in Deutschland nicht zugelassener, aber aufgrund einer Ausnahmegenehmigung importierter Impfstoff gegen Paratuberkulose verwendet. Die betroffenen Tiere zeigten eine leichte Temperaturerhöhung sowie vorübergehende Reduktion der Futteraufnahme am Tag nach der Impfung. In den folgenden Wochen entstand bei einigen eine schmerzlose Schwellung an der Injektionsstelle. Im dritten Fall wurde der Verdacht auf unerwünschte Wirkungen nach Verabreichung eines Q-Fieber-Impfstoffs gemeldet: Die reagierenden Tiere zeigten Apathie, Fressunlust, starken Milchrückgang und eitrige Abszesse an der Injektionsstelle. Ein möglicher Zusammenhang wurde in beiden Fällen als sehr wahrscheinlich angesehen.

Die drei Meldungen zur Spezies Schaf enthielten jeweils den Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit, wobei in einer Meldung zusätzlich Reaktionen an der Injektionsstelle beschrieben wurden. Nur in einem Fall wurde eine unzureichende Wirkung des Impfstoffs als sehr wahrscheinlich beurteilt: in einer gegen

Chlamydien- und Salmonellenabort geimpften Herde waren Chlamydienaborte trotz Impfung nachweisbar. Die anderen beiden Fälle bezogen sich auf Clostridienimpfstoffe, wobei in einer Meldung wichtige Informationen fehlten, um diese ausreichend zu bewerten und beim anderen Fall aufgrund der Sachlage eine mangelhafte Wirkung ausgeschlossen werden konnte.

Schwein

Zu den Impfstoffen für das Schwein liegen für den Berichtszeitraum insgesamt 306 Meldungen vor. Darin finden sich 128 UE-Berichte nach Anwendung immunologischer Tierarzneimittel. Die Verteilung auf die jeweiligen Produktgruppen ist **Abbildung 11** zu entnehmen.

Zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen beim Schwein gehören Anaphylaxie, plötzliche Todesfälle, Kreislaufkollaps und respiratorische Symptome (**Abb. 12**).

In 178 Meldungen wird der Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit geäußert. Die Statistik in der Datenbank wird hier von den Vakzinen gegen das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) mit 98 Einträgen angeführt, gefolgt von Kombinationsimpfstoffen gegen Porcines Circovirus (PCV) 2/enzootische Pneumonie mit 50 Einträgen. Weiterhin

betroffen waren die Impfstoffgruppen Influenza, Porzine Intestinale Adenomatose, Rotlauf/Parvovirose, Rotlauf/Parvovirose/Leptospirose, PCV-2, Actinobacillus pleuropneumoniae, enzootische Pneumonie, *E. coli*/nekrotisierende Enteritis/Enterotoxämie/plötzlicher Sauentod und Clostridiose. In 84 aller gemeldeten Fälle zu ungenügender Wirksamkeit wurde dieser Verdacht jedoch als unwahrscheinlich bewertet.

Kaninchen

Im Jahr 2021 erreichten das PEI zu den Kaninchenimpfstoffen insgesamt 142 Meldungen, eine Steigerung zu 2020 (n=113, **Tab. 1**). Todesfälle wurden in 69 Meldungen berichtet, wobei ein Zusammenhang mit dem Impfstoff in 32 Fällen (am häufigsten bei Myxomatose-RHD-Kombinationsimpfstoffen) gesehen wurde. Anorexie wurde in sechs und Hypersensitivität/Anaphylaxie in zwei Fällen berichtet. Zur Sicherheit von Impfstoffen gegen Rabbit Haemorrhagic Disease (RHD) erhielt das PEI insgesamt acht Meldungen, bei Kombinationsimpfstoffen gegen Myxomatose und RHD waren es 44 Meldungen und drei Meldungen betrafen die monovalenten Myxomatoseimpfstoffe. Insgesamt 90 der eingegangenen Meldungen betrafen den Verdacht der mangelhaften Wirksamkeit. Dies

ist gegenüber den beiden Vorjahren ein Anstieg um mehr als das Doppelte. Hierbei waren Meldungen zur mangelnden Wirksamkeit zu Myxomatose am häufigsten mit über dreimal so vielen Meldungen als zur RHD. Bei elf dieser Meldungen wurde dieser Verdacht als unwahrscheinlich bewertet. Da sich die meisten Fälle auf einen bestimmten Zeitraum und eine bestimmte Region beschränken, wird vermutet, dass der Anstieg der Fälle auf das regional und saisonal feuchte Klima zurückzuführen ist, das

einen hohen Infektionsdruck in Form erhöhter Mückenpopulationen verursacht haben könnte.

Geflügel

Im Berichtszeitraum gingen beim PEI zehn Meldungen zum Huhn sowie drei Meldungen zur Taube ein. Insgesamt sechs Meldungen waren Beanstandungen wegen mangelhafter Wirksamkeit. Hierbei waren verschiedene Impfstoffe betroffen: in vier Fällen virale, in vier Fällen bakterielle und in zwei Fällen Impfstoffe gegen

Protozoen. In zwei Fällen, jeweils ein Fall beim Huhn und der Taube, wurde eine mangelnde Wirksamkeit als unwahrscheinlich eingestuft.

Mensch

Im Jahr 2021 erreichten das PEI insgesamt 23 Meldungen zu Reaktionen beim Menschen nach der Verwendung von immunologischen Tierarzneimitteln, was im Bereich der Meldezahlen der Vorjahre liegt. In der Mehrzahl handelte es sich um unfallbedingte Stichverletzungen beim Injizieren. Betroffen waren Tierärzt:innen und tierärztliche Hilfspersonen sowie Landwirt:innen bzw. Tierbesitzer:innen ungefähr in gleichen Maßen. Stichverletzungen durch Kanülen sollten stets ernst genommen werden. Auch wenn angenommen wird, dass keine oder nur eine minimale Menge des Arzneimittels injiziert wurde, ist es möglich, dass es durch anderweitige Verunreinigung bei der Anwendung (z. B. versehentlicher Kontakt der Nadel mit Exkrement) zu Infektionen kommen kann. Dem PEI liegen Meldungen vor, in denen es zu gravierenden Entzündungen kam und chirurgische Eingriffe erforderlich waren. Alle Impfstoffe mit Adjuvantien auf Mineralölbasis enthalten wegen der besonderen Gefährdung bei Selbstinjektion entsprechende Warnhinweise in der Gebrauchsinformation.

Zusammenfassung

Keine wirksame Medizin ist risikofrei und auch immunologische Tierarzneimittel können Nebenwirkungen verursachen. Obwohl für die Erteilung einer Zulassung verschiedene Prüfungen zur Sicherheit und Wirksamkeit stattfinden, lassen

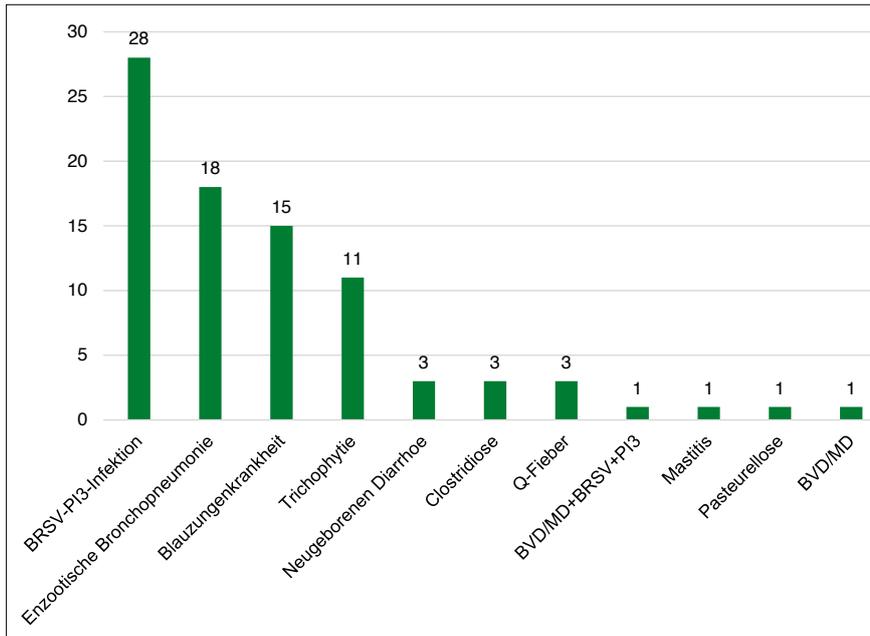


Abb. 9: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit beim Rind nach Produktgruppen.

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein.

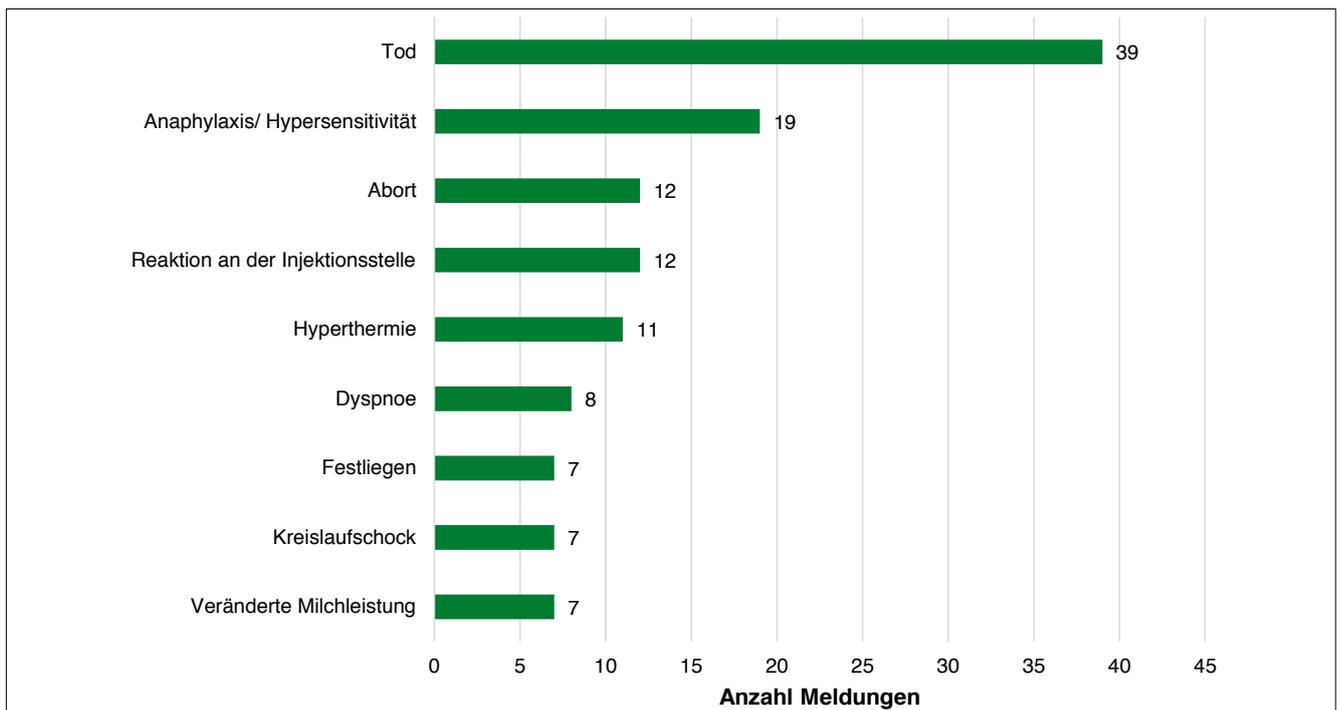


Abb. 10: Verteilung der Anzahl* der Spontanmeldungen beim Rind nach Symptomen (kodierte nach VeDDRA auf PT-Level).

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

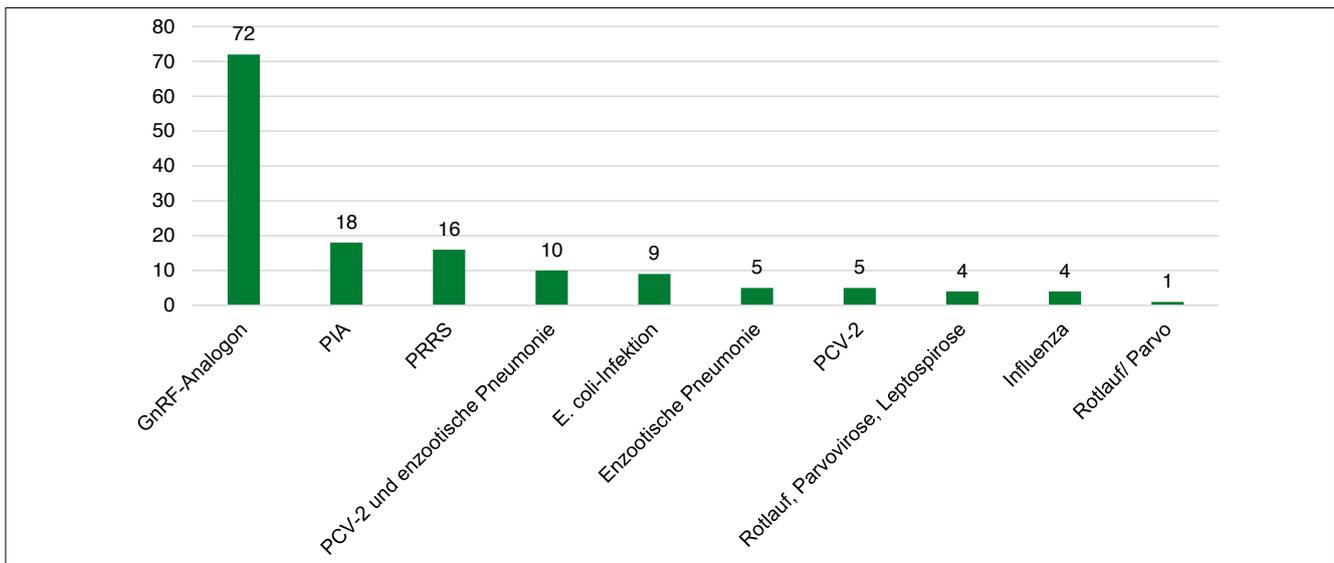


Abb. 11: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit beim Schwein nach Produktgruppen.

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein.

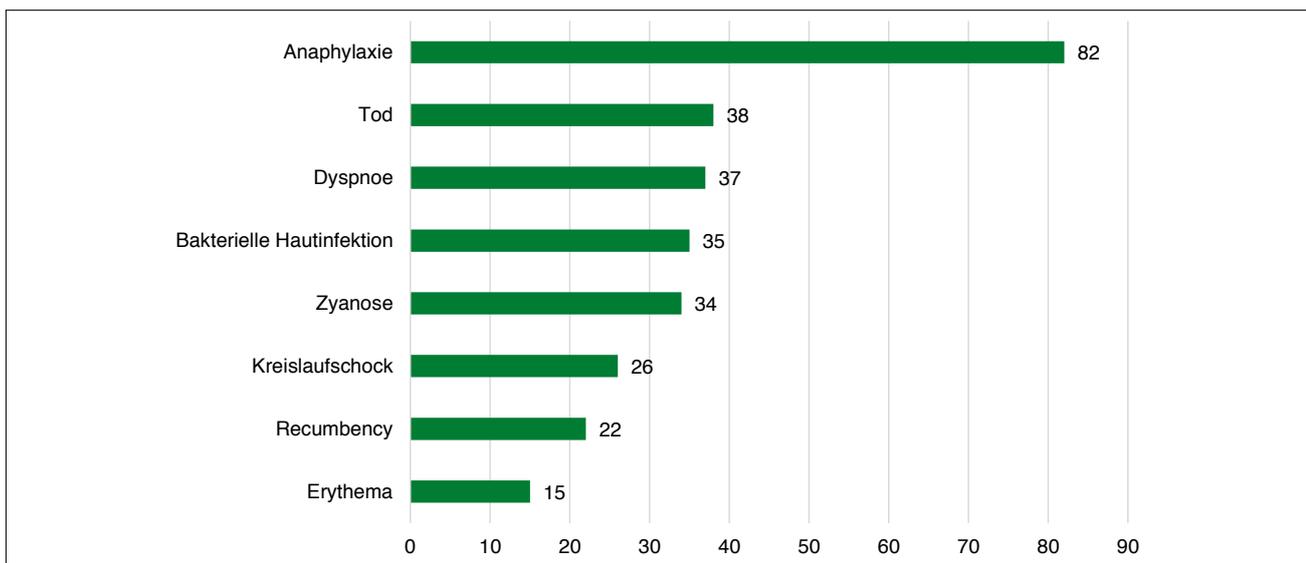


Abb. 12: Verteilung der Anzahl* der Spontanmeldungen beim Schwein nach Symptomen (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level).

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

sich einzelne Risiken der Impfstoffanwendung erst unter Praxisbedingungen einschätzen. Ziel der Überwachung ist es, 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 Europäischen Arzneimittelagentur 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 Kolleg:innen und anderen Personen, die in Deutschland EU-Berichte nach Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln eingereicht haben, für ihre Unterstützung. Das stetig steigende Engagement bei der Meldung von UEs erlaubt ein frühzeitiges Erkennen von Risiken und maximiert so den Nutzen von Tierimpfstoffen.

Literatur

- [1] Simoneit C, Kirsch K, McDaniel C (2022): Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2021 Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. DTBl. 70(5): 625–628.
- [2] Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary

medicinal products, EMA/CVMP/PhV-WP/10418/2009-Rev.13

- [3] Guidance notes on the use of VeDDRA terminology for reporting suspected adverse reactions in animals and humans, EMA/CVMP/PhVWP/288284/2007-Rev.14
- [4] Cußler K (2014): Abortgeschehen bei Rindern nach einer Impfung – Nebenwirkung oder zufälliges Ereignis? DTBl. (62)6: 800–804.

Korrespondierende Autorin

Dr. Regina Wolf

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

Informationen in Kürze

Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Humanarzneimittel auf Haustiere

Bei der Anwendung östrogen- oder testosteronhaltiger Arzneimittel auf der Haut von Menschen ist Vorsicht geboten, um Nebenwirkungen bei Haustieren zu vermeiden. Hierauf weist ein Beitrag im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit hin, der unter Mitarbeit des BVL entstanden ist.

Klinische Anzeichen eines Hyperöstrogenismus bei Hunden umfassen u. a. bilateral symmetrische Alopezie und Zitzenhyperplasie. Rüden können Anzeichen einer Feminisierung aufweisen, die mit pendelndem Präputium, sexueller Attraktivität für andere Rüden und Verhaltensänderungen einhergeht. Vorzeitige Pubertät bei Junghündinnen, anhaltender Östrus bei intakten Hündinnen bzw. Wiedereinsetzen der Läufigkeit bei kastrierten Hündinnen sowie (Stumpf-)Pyometra wurden ebenfalls im Zusammenhang mit exogener Östrogenexposition beschrieben. Die östrogeninduzierte Knochenmarksuppression ist ein lebensbedrohlicher Zustand.

Die klinische Symptomatik des Hyperöstrogenismus bei Katzen unterscheidet sich deutlich von der bei Hunden, da sie bei Katzen nicht mit Alopezie und nur sehr selten mit Vulvaschwellung und Feminisierung männlicher Tiere einhergeht. Katzen reagieren sehr empfindlich auf Östrogene und zeigen insbesondere Leberschäden. Langanhaltende Östrogenexposition in geringer Dosis führte in Untersuchungen zu Gewichtsverlust, verschlechtertem Allgemeinbefinden und Infektanfälligkeit, also unspezifischer Symptomatik. Daher könnte der exogene Hyperöstrogenismus bei Katzen unterdiagnostiziert sein.

Die Datenlage zu exogenem Hyperandrogenismus in der Veterinärliteratur ist spärlich. Literaturberichte, die Symptome bei Kindern durch topisch angewandte Testosteronpräparate bei Eltern oder Großeltern beschreiben, deuten darauf hin, dass auch bei Haustieren in diesem Bereich ein bisher unterschätztes Risiko vorliegen könnte. Ein enger Austausch zwischen Ärzte- und Tierärzteschaft im Sinne des One Health-Konzepts könnte die Datenlage zu beiderseitigem Nutzen verbessern. Bitte melden Sie daher Verdachtsfälle exogener Östrogen- oder Testosteronexposition bei Haustieren nach Anwendung topischer Humanarzneimittel bei Besitzer:innen unter www.vet-uaw.de.

Quelle: Bick N, Neubert A, Kayser C, Kammler HJ (2022): Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder und Haustiere. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2: 15–26.

Anwendung von verdünnten Impfstoffen

Eine Verdünnung von Impfstoffen mit Wasser zu Injektionszwecken in der Absicht, lokale Impfreaktionen abzumildern, kann zu einer verminderten Wirksamkeit der Impfung und möglicherweise zu größeren Gewebeschäden durch das erhöhte Injektionsvolumen führen. Impfstoffe werden nicht nur auf ihre Effektivität, sondern auch auf ihre Verträglichkeit in der angegebenen Dosierung getestet. Bereits für die Zulassung erfolgte entsprechende Untersuchungen zur Sicherheit und Unbedenklichkeit in Bezug auf die empfohlene Dosis-

zung. In der Fach- und Gebrauchsinformation sind dementsprechend Informationen zum jeweiligen Produkt beschrieben, die in den Studien zur Zulassung untersucht und belegt wurden. Bei der Verdünnung eines Impfstoffs handelt es sich um eine Anwendung eines zugelassenen Impfstoffs nicht entsprechend der Bedingungen der Zulassung (sog. Off-Label-Use; s. Artikel 106, Abs. 1, Anwendung von Arzneimitteln, Verordnung (EU) 2019/6), da in den Studien zur Sicherheit/Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Impfstoffe eine Verdünnung nicht geprüft wurde.

Bei diesen Off-Label-Use-Fällen haften die behandelnden Tierärzt:innen für die medizinische Richtigkeit sowie für eventuelle Nebenwirkungen und mangelnde Wirksamkeit der Impfung. Besonders ist darauf hinzuweisen, dass hierbei von den behandelnden Tierärzt:innen die korrekte Anwendung gemäß der Zulassung im Impfpass bestätigt wird und diese Angaben bei einer Verdünnung des Impfstoffs nicht korrekt sind!

Mykotoxin DON beeinflusst die Wirksamkeit von Impfstoffen

In Form einer Meldung mit Verdacht auf mangelnde Sicherheit/Verträglichkeit und ungenügende Wirksamkeit eines Impfstoffs gegen das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) erreichte das PEI ein sogenannter Literaturfall. Hier wurde auf eine Studie von Rückner et al. (2022) verwiesen, in welcher der Einfluss von DON (Deoxynivalenol) in subtoxischen Dosen auf die Wirksamkeit eines PRRS-Impfstoffs (modifizierter Lebendimpfstoff) in Ferkeln untersucht wurde. DON kommt v. a. in den Getreidearten Weizen, Mais, Gerste und Hafer vor. Im Gegensatz zu Rindern, die DON unmittelbar detoxifizieren können, sind Schweine besonders empfindlich gegenüber diesem Mykotoxin. Anorexie, Erbrechen, reduziertes Wachstum und Immunsuppression sind die Leitsymptome nach Aufnahme von DON. Nach einer Infektion mit einem PRRSV-Feldstamm zeigten die geimpften Tiere der o. g. Studie, die über 4 Wochen täglich eine Dosis DON von 80 µg/kg Körpergewicht mit dem Futter erhalten hatten, ähnliche Symptome wie die Tiere der ungeimpften Gruppe ohne DON-Gabe. Geimpfte Tiere ohne DON-Gabe waren besser vor klinischen Symptomen geschützt. Die Autoren kamen in ihrer Impf-/Infektionsstudie zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der Impfung gegen PRRS bei vierwöchiger Exposition von Schweinen gegenüber DON in einer täglichen subtoxischen Dosis in Bezug auf den Schutz vor klinischen Symptomen herabgesetzt war.

Des Weiteren ist in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass DON plazentagängig ist und auch über die Milch ausgeschieden wird und somit auf die Ferkel übertragbar ist (Sayyari et al., 2018). Bei dem Verdacht einer ungenügenden Wirksamkeit eines PRRS-Impfstoffs in einem Bestand sollte demnach auch in Erwägung gezogen werden, dass Mykotoxine hierbei eine entscheidende Rolle spielen könnten.

Quellen: Rückner A et al. (2022): The mycotoxin deoxynivalenol (DON) can deteriorate vaccination efficacy against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) at subtoxic levels. Porcine health management, Vol. 8, Art. 13. doi:10.1186/s40813-022-00254-1.

Sayyari A. et al. (2018): Transfer of Deoxynivalenol (DON) through Placenta, Colostrum and Milk from Sows to Their Offspring during Late Gestation and Lactation. Toxins, Vol. 10 (12): 517. doi:10.3390/toxins10120517.