

Pharmakovigilanzreport immunologischer Tierarzneimittel

Bericht zu Meldungen unerwünschter Ereignisse in Deutschland aus dem Jahr 2023

Elke Schwedinger, Andrea Wenzel, Karen Rösner-Friese, Regina Wolf

Dieser Bericht gibt einen Überblick über die im Jahr 2023 eingegangenen Spontanmeldungen über unerwünschte Ereignisse (UE) nach Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln in Deutschland.

Seit Inkrafttreten der neuen EU-Verordnungen am 28.01.2022 (EU-Tierarzneimittelverordnung (Verordnung (EU) 2019/6) und Durchführungsverordnung (EU) 2021/1281 der Kommission in Bezug auf die gute Pharmakovigilanz-Praxis sowie die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für Tierarzneimittel) erreichen die Meldungen mit Verdacht auf ein unerwünschtes Ereignis (UE) nach Anwendung eines Tierarzneimittels das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebens-

mittelsicherheit (BVL) als zuständige Behörden entweder direkt über Tierärzt:innen und Tierhaltende oder mittels elektronischer Übermittlung aus der Pharmakovigilanz-Datenbank der Europäischen Union (EU).

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 für jedermann eine Suche zu UEs der in der EU zugelassenen Produkte entweder auf Produkt- oder auf Substanzebene möglich.

Die Mehrzahl der UE-Meldungen mit Bezug auf immunologische Tierarzneimittel

erfolgte im Jahr 2023 aus der Tierärzteschaft an den jeweiligen Zulassungsinhaber und über diesen an die Pharmakovigilanz-Datenbank der EU (ca. 94 Prozent). Fälle aus Deutschland werden dann von dieser Datenbank direkt an das Paul-Ehrlich-Institut übermittelt. Den direkten Informationsweg zum Paul-Ehrlich-Institut nutzten im vergangenen Jahr ca. 6 Prozent der Meldenden.

Das Meldeaufkommen bei den einzelnen Tierarten ist in **Abbildung 1** dargestellt. Die Spezies Hund und Schwein sind in Spontanmeldungen zu UEs insgesamt am häufigsten vertreten. Bezüglich der Häufigkeitsangaben von UEs für einzelne Produktgruppen ist zu beachten, dass ohne Betrachtung der Verkaufszahlen kein Rückschluss auf die jeweilige Inzidenz möglich ist. Ebenso sei angemerkt, dass sich eine Meldung auch auf mehr als nur ein immunologisches Tierarzneimittel beziehen kann, wenn bei einem Tier zeitnah mehrere immunologische Tierarzneimittel angewendet wurden.

Eine Meldung kann auch den Verdacht auf eine mangelhafte Wirksamkeit beinhalten. Um diesen Verdacht zu verifizieren ist es wesentlich, ob das immunologische Tierarzneimittel entsprechend den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation verabreicht wurde.

Reaktionen beim Menschen infolge eines meist versehentlichen Kontaktes mit immunologischen Tierarzneimitteln werden ebenfalls erfasst.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Die Gesamtzahl der 2023 eingegangenen Meldungen hat sich im Vergleich zum Vorjahr um etwa ein Drittel reduziert. Dies ist hauptsäch-

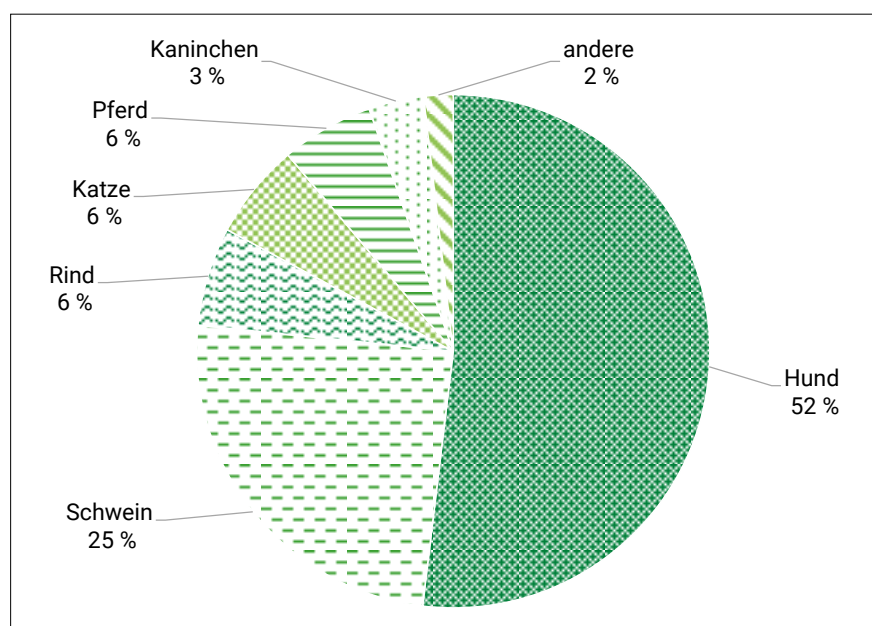


Abb. 1: Verteilung der eingegangenen Meldungen gemäß den einzelnen Tierarten

Tierart/Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Rind	94	109	148	122	141	139	113	83	116	108
Kleine Wiederkäuer	5	9	10	8	7	7	10	6	7	15
Schwein	159	152	211	215	206	283	401	306	661	428
Pferd	45	42	54	72	120	159	114	96	161	100
Hund	218	301	340	406	333	379	423	501	1466	899
Katze	47	78	84	121	123	144	135	109	199	104
Kaninchen	111	72	203	171	113	78	113	142	51	60
Huhn	16	13	16	11	9	10	20	10	22	9
Taube	5	2	4	3	1	1	4	3	2	2
Andere	4	1	0	3	2	1	2	2	8	6
Gesamt	704	779	1070	1132	1055	1201	1335	1258	2693	1731

Tab. 1: Anzahl der Meldungen zu den einzelnen Tierarten 2014–2023

lich bedingt durch die 2022 von einigen Firmen vorgenommene Nachmeldung von nicht schwerwiegenden UEs aus dem Vorjahr in die europäische Datenbank. 2023 gingen insgesamt 1731 Meldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln im Paul-Ehrlich-Institut ein. **Tabelle 1** gibt die Anzahl der Meldungen pro Tierart für die letzten 10 Jahren wieder.

Die Terminologie für UEs wird durch das „Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs“ (VeDDRA) festgelegt, wodurch diese einem eindeutigen Code zugeordnet werden [2]. Dieser Code basiert auf einer Hierarchie mit vier Ebenen, von oben nach unten: SOC = „system organ class“, HLT = „high level term“,

PT = „preferred term“, LLT = „low level term“. In diesem Bericht werden die Daten je nach Tierart auf PT- oder HLT-Ebene dargestellt, um eine relativ genaue Zuordnung bzw. Gruppierung der Symptome zu erlauben, ohne zu sehr ins Detail zu gehen.

Abbildung 2 zeigt die am häufigsten gemeldeten Symptome kodiert nach VeDDRA auf HLT-Level. Allgemeine Symptome beinhalten v. a. Anorexie, Hyperthermie sowie allgemeines Unwohlsein. Ungenügende Wirksamkeit wurde in ca. 40 Prozent der Fälle als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Impfstoff bzw. immunologischen Tierarzneimittel bewertet.

Spezies	Klinische Symptome
Hund	Nervosität, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Erbrechen, spontane Defäkation, Dyspnoe, Kollaps, Konvulsionen
Katze	Pruritus, Angioödem, Speichelfluss, Erbrechen, Dyspnoe, Koordinationsstörung, Kollaps
Pferd	Zittern, Schwitzen, Koordinationsstörung, 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, Erbrechen, Durchfall

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

Reaktionen an der Injektionsstelle und allergische Symptome (Anaphylaxie, Hypersensitivitätsreaktionen), die in zeitlich nahem Abstand zur Impfung auftreten, gehören zu den am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen. Anaphylaktische Reaktionen äußern sich bei den verschiedenen Tierarten mit unterschiedlichen Symptomen, wie in Tabelle 2 dargestellt. Zur Beurteilung eines Ereignisses ist es daher hilfreich, wenn Tierärzt:innen bei den Meldungen bereits mitteilen, ob ein Verdacht auf eine Anaphylaxie oder Hypersensitivitätsreaktion besteht.

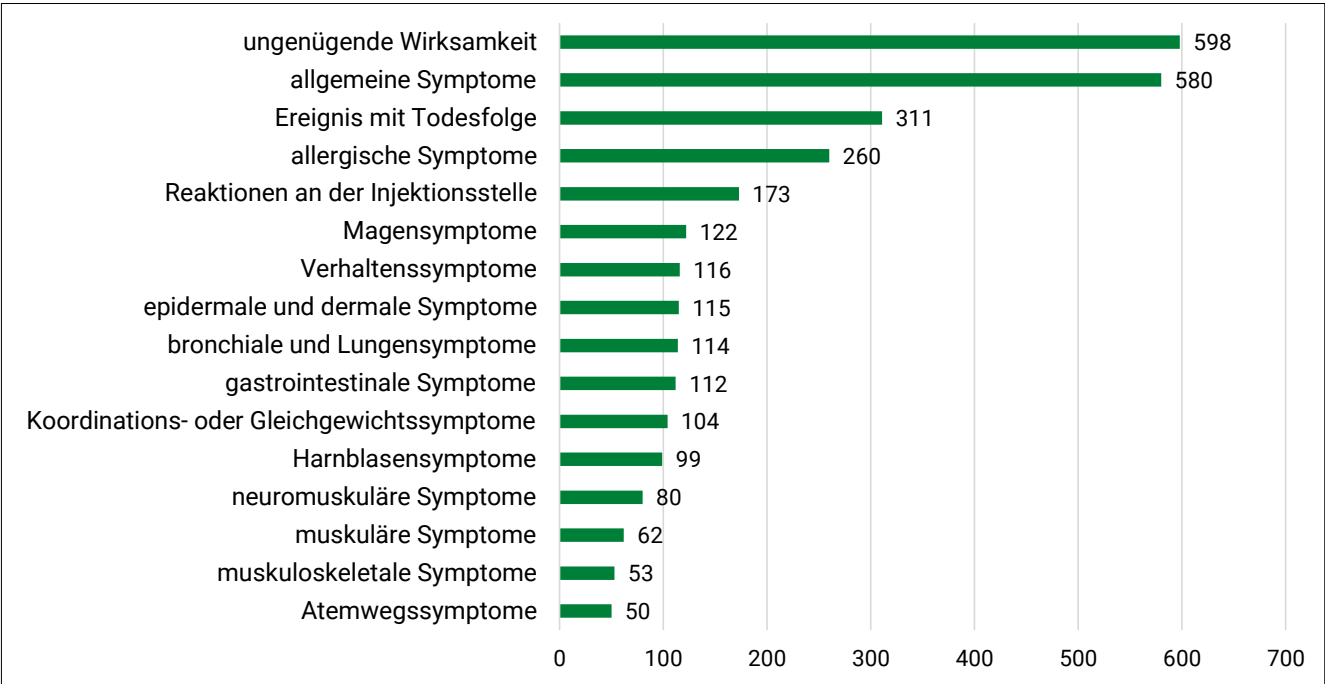


Abb. 2: Anzahl* der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf HLT-Level) in Spontanmeldungen über alle Tierarten. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA HLT beträgt 4050.

*Mehrfache VeDDRA-Codierungen pro Fall sind möglich.

Hund

Mit insgesamt 899 Spontanmeldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln im Berichtszeitraum ist die Tierart Hund hinsichtlich der Anzahl der Meldungen führend. In 760 Meldungen geht es um einen UE-Verdacht nach Anwendung (Nebenwirkung). Zum Verdacht unzureichender Wirksamkeit gingen 2023 insgesamt 139 Meldungen für den Hund ein.

Wie in den Vorjahren werden Mischlinge am häufigsten genannt (25 Prozent aller eingegangenen Meldungen), gefolgt von Labrador Retriever (8 Prozent), Chihuahua und Französischer Bulldogge (je 3 Prozent). Bei 13 Prozent der Berichte liegt keine Rasseangabe vor.

Verdachtsmeldungen zu Impfstoffen machen 47 Prozent der insgesamt 760 beim Paul-Ehrlich-Institut registrierten UE-Fälle beim Hund aus. Bei gut der Hälfte der eingegangenen UE-Verdachtsfälle (53 Prozent) wird die Anwendung eines „Sonstigen immunologischen Tierarzneimittels“ (monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren) genannt (**Abb. 3**). In einem Bericht wurde sowohl ein Impfstoff als auch ein „Sonstiges immunologisches Tierarzneimittel“ verabreicht (in **Abb. 3** nicht berücksichtigt).

Bei den 353 Meldungen zu unerwünschten Reaktionen nach Verabreichung von Impfstoffen wurde in 77 Prozent der Fälle ein Kombinations- und in 23 Prozent der Fälle ein Einzelimpfstoff verabreicht. Bei den Kombinationsimpfstoffen führen polyvalente Impfstoffe gegen Staupe, Hepatitis contagiosa canis, Parvovirose, Leptospirose und Parainfluenza mit oder ohne Tollwutkomponente (75 Prozent) und die Kombinationsimpfung Leptospirose/Parainfluenza mit oder ohne Tollwut (20 Prozent) die Statistik an. Eine kausale Zuordnung der Impfreaktion zu einer einzelnen Impfstoffkomponente ist in diesen Fällen nicht möglich. Bei den Meldungen zu Einzelimpfstoffen gingen die meisten Fälle zur Tollwutimpfung ein (57 Prozent), gefolgt von der Impfung gegen Leptospirose mit bis zu vier Serovaren (20 Prozent). In den verbleibenden Berichten zu Einzelimpfstoffen sind in absteigender Häufigkeit Impfstoffe gegen Bordetella, Borreliose, Leishmaniose, Dermatophyten, Parainfluenza und Herpes genannt.

In 98,5 Prozent der 406 UE-Verdachtsmeldungen nach Anwendung „Sonstiger immunologischer Tierarzneimittel“ beim Hund sind die Anwendung eines monoklonalen bzw. in sechs Fällen die Anwendung zwei

verschiedener monoklonaler Antikörper genannt.

Die in den Verdachtsmeldungen am häufigsten genannten Symptome unterscheiden sich erwartungsgemäß deutlich bei Impfstoffen und „Sonstigen immunologischen Tierarzneimitteln“ (**Abb. 4 a**, **Abb. 4 b**). Die Einzelsymptome sind in **Abbildung 4 a** und **Abbildung 4 b** auf PT-Ebene dargestellt. „Allergische Reaktionen“ sowie „Reaktionen an der Injektionsstelle“ sind im Folgenden außerdem auf HLT-Ebene analysiert, da es sich dabei um Symptomenkomplexe handelt, die sich in einer Vielzahl von Einzelsymptomen präsentieren.

Bei den Impfstoffen sind die am häufigsten genannten Symptome Anaphylaxie/Hypersensitivitätsreaktion, Lethargie und allergisches Ödem. Bei der Analyse auf HLT-Ebene fallen 19,5 Prozent aller UE-Meldungen in den Symptomenkomplex allergischer Reaktionen (PT: Anaphylaxie, Hypersensitivitätsreaktion, allergisches Ödem), in 8 Prozent der Fälle wird über eine Reaktion an der Impfstelle (PT: Ödem, Schmerzen, Rötung, Juckreiz, Infektion an der Injektionsstelle) berichtet (**Abb. 4 a**). Insgesamt gingen 51 Fälle zu einer Anaphylaxie nach Impfstoffverabreichung ein, wobei in 32 bzw. 13 Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung als möglich bzw. wahrscheinlich angegeben wurde. Bei mehr als der Hälfte der Berichte über eine Anaphylaxie wurde u. a. ein Kreislaufkollaps kodiert; in einem Fall endete die Anaphylaxie tödlich, der Zusammenhang mit der Impfung wurde als möglich beurteilt.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen für die Gruppe der „Sonstigen immunologischen Tierarzneimittel“ sind Polyurie und Polydipsie; diese betreffen 11 Prozent aller VeDDRA-Codierungen auf PT-Ebene (**Abb. 4 b**). Allergische Reaktionen (PT: Anaphylaxie, Hypersensitivitätsreaktion, allergisches Ödem) werden im Gegensatz zu den Impfstoffen in nur 2,5 Prozent der Fälle und lokale Reaktionen in nur 1 Prozent der auf HLT-Ebene kodierten Fälle registriert.

Von den 139 Meldungen zum Verdacht unzureichender Wirksamkeit werden 21 Meldungen nach Anwendung von Impfstoffen und 118 Fälle nach Anwendung „Sonstiger immunologischer Tierarzneimittel“ dokumentiert. Bei den für Impfstoffe gemeldeten Fällen wird ein Zusammenhang mit der Impfung entweder als unwahrscheinlich (acht Fälle) oder aufgrund fehlender Daten als nicht beurteilbar (13 Fälle) bewertet. Bei den Meldungen zu „Sonstigen immunologischen Tierarzneimitteln“ wird in fünf Fällen ein Zusammenhang als unwahrscheinlich, in allen

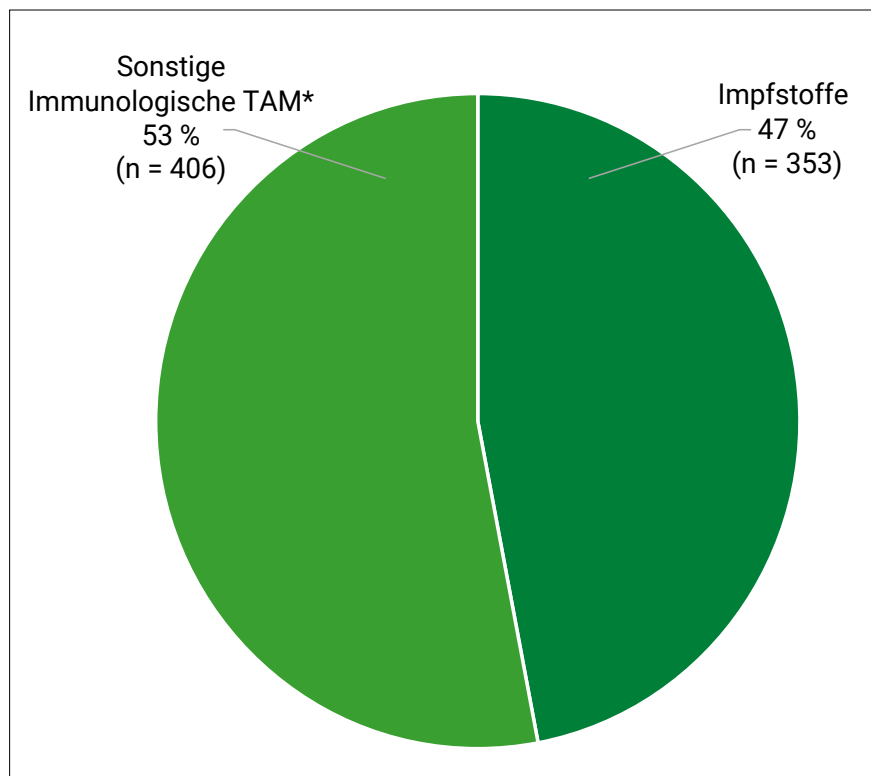


Abb. 3: Verteilung der eingegangenen Verdachtsmeldungen (insgesamt 760**) zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen beim Hund gemäß den Produktgruppen „Impfstoffe“ und „Sonstige immunologische Tierarzneimittel“ (TAM)*

*Monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren

**In der Abbildung nicht berücksichtigt ist ein gemeldeter Fall, bei dem zeitgleich ein Impfstoff und „Sonstiges immunologisches Tierarzneimittel“ verabreicht wurde.

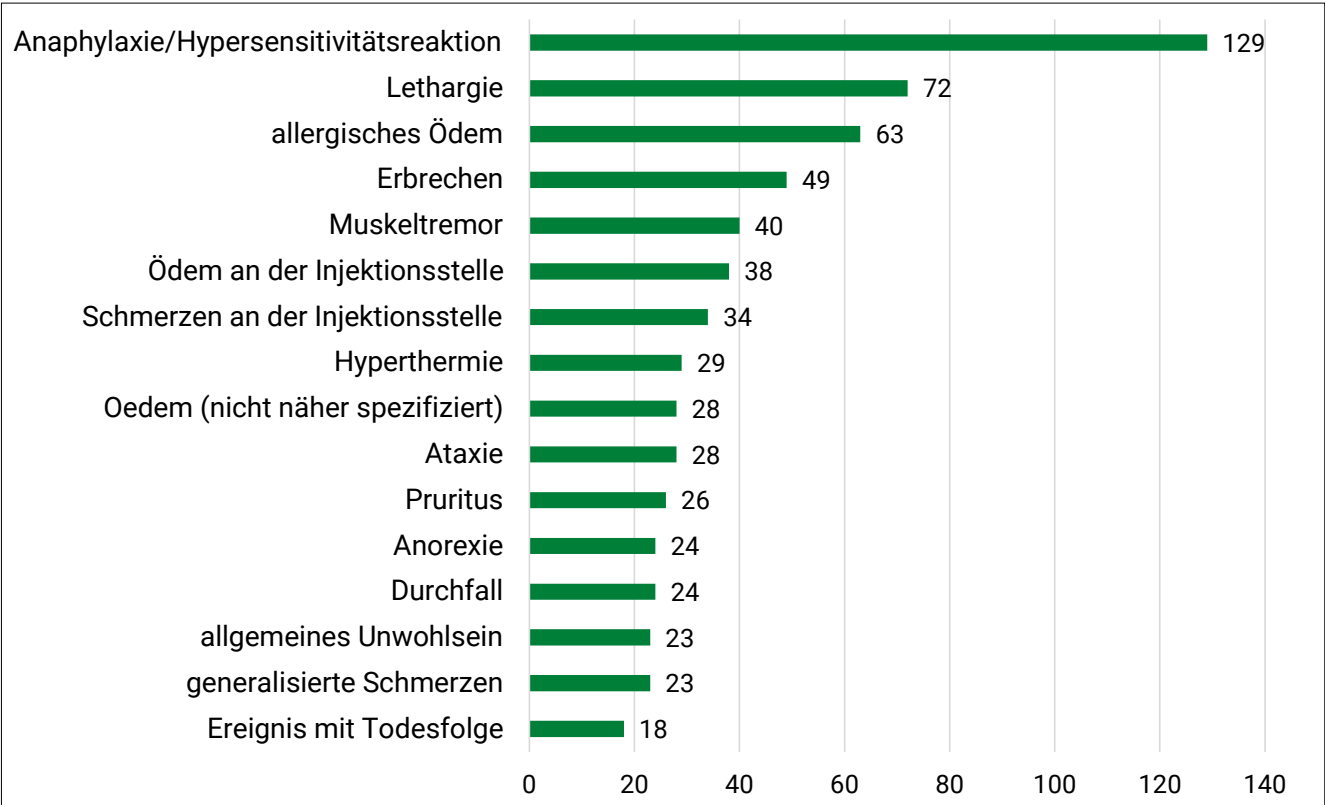


Abb. 4 a: Anzahl* der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf PT-Ebene) in Spontanmeldungen zu Impfstoffen beim Hund. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA (PT) beträgt 1 216.
*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

anderen Fällen als möglich (48 Fälle) oder nicht beurteilbar (65 Fälle) bewertet.

Katze

Für die Katze gingen im Jahr 2023 insgesamt 104 Spontanmeldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln ein, was deutlich unter dem Meldeaufkommen für den Hund

liegt. In 88 Meldungen geht es um den Verdacht eines UE nach Anwendung, in 16 Fällen wird von mangelnder Wirksamkeit berichtet. Hinsichtlich der Rassenhäufigkeit führt die Europäische Kurzhaarkatze mit 40 Prozent aller Meldungen die Statistik an, gefolgt von Britisch Kurzhaar und Maine Coon mit je 11 Prozent. In 20 Prozent der

Fälle werden keine Rassen angegeben oder Mischlingskatzen benannt.

Mehr als 50 Prozent der UE-Verdachtsmeldungen werden nach Anwendung von Kombinationsimpfstoffen gegen Katzenschnupfen (feline virale Rhinotracheitis, feline Calicivirose (RC)) und Katzenseuche (feline Panleukopenie (P)) registriert. Danach

werden „Sonstige immunologische Tierarzneimittel“ (Immunmodulatoren, Seren) und Einzelimpfstoffe gegen felines Leukosevirus (FeLV) genannt (**Abb. 5**). Monoklonale Antikörper sind in der Auswertung nicht berücksichtigt, da aktuell kein für die Katze zugelassener monoklonaler Antikörper in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts fällt.

Bei der Katze sind die am häufigsten gemeldeten Symptome nach Anwendung von Impfstoffen und „Sonstigen immunologischen Tierarzneimitteln“ Anorexie, Lethargie und Erbrechen (**Abb. 6**). Allergische Reaktionen (PT: Anaphylaxie, Hypersensitivitätsreaktion, allergisches Ödem) machen bei der Katze 8 Prozent und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle 4,5 Prozent aller auf HLT-Ebene kodierten Symptome aus. Über schwere anaphylaktische Reaktionen wird in 10 Fällen berichtet, sechs Fälle traten nach Impfungen (RCP, RCPCh, RC) und vier Fälle nach der Verabreichung von Seren zur passiven Immunisierung auf; ein Fall verlief tödlich (Euthanasie aufgrund der Schwere der Symptome). In 9 Fällen wird ein kausaler Zusammenhang zur Impfung bzw. Seruminjektion als möglich oder wahrscheinlich beurteilt, in einem Fall ist eine Kausalitätsbewertung aufgrund fehlender Informationen nicht möglich.

2023 ging ein Bericht über eine an einer Impfstelle entwickelte Neoplasie ein. Die Tumorart wurde jedoch nicht näher spezifiziert. Bestätigte Berichte zu einem Fibrosarkom lagen im Beobachtungszeitraum nicht vor.

Die insgesamt 16 Verdachtsmeldungen auf unzureichende Wirksamkeit wurden ausschließlich nach Impfungen registriert, wobei eine Kausalitätsbewertung aufgrund mangelnder Informationen bei keinem der Fälle möglich ist.

Pferd

Im Jahr 2023 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut für das Pferd insgesamt 100 Meldungen. In 90 Fällen geht es um den Verdacht eines UE nach Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels (**Abb. 7**).

Mit 45 Meldungen führen die equinen Herpesvirusimpfstoffe die Statistik an, was eine Verringerung von ungefähr einem Drittel im Vergleich zum Vorjahr darstellt. In 15 dieser Meldungen sind zeitgleich Influenzaimpfstoffe mit oder ohne Tetanuskomponenten angewendet worden.

Am häufigsten werden bei Pferden Temperaturerhöhungen, Lethargie bzw. allgemeines Unwohlsein sowie verschiedene Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Ödeme,

Entzündungen oder Schmerzen) genannt (**Abb. 8**). In Verbindung hiermit stehen auch Einschränkungen der Beweglichkeit, die sich je nach Injektionsort auf die Futtermaufnahme (steifer Hals) oder Veränderungen des Gangbildes (Injektion in die Brustmuskulatur) auswirken können.

Innerhalb der Gruppe der systemischen Impfreaktionen wird in 37 Fällen über eine erhöhte Körpertemperatur/Fieber und in 22 Fällen über Lethargie oder allgemeines Unwohlsein berichtet. Zu Aborten gingen vier Meldungen ein. Acht Fälle berichten über ein akutes Schockgeschehen, wovon drei tödlich verliefen.

Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde zehnmal gemeldet, wobei in vier Fällen ein Zusammenhang zum angewendeten Impfstoff aufgrund fehlender Informationen nicht eindeutig beurteilt werden kann. In sechs Fällen wird ein Zusammenhang mit dem Impfstoff als unwahrscheinlich klassifiziert.

Rind

Beim Rind wurden im Jahr 2023 insgesamt 108 Meldungen registriert. In 74 Meldungen geht es um den Verdacht einer unerwünschten Reaktion nach Anwendung eines immunologischen Tierarzneimittels

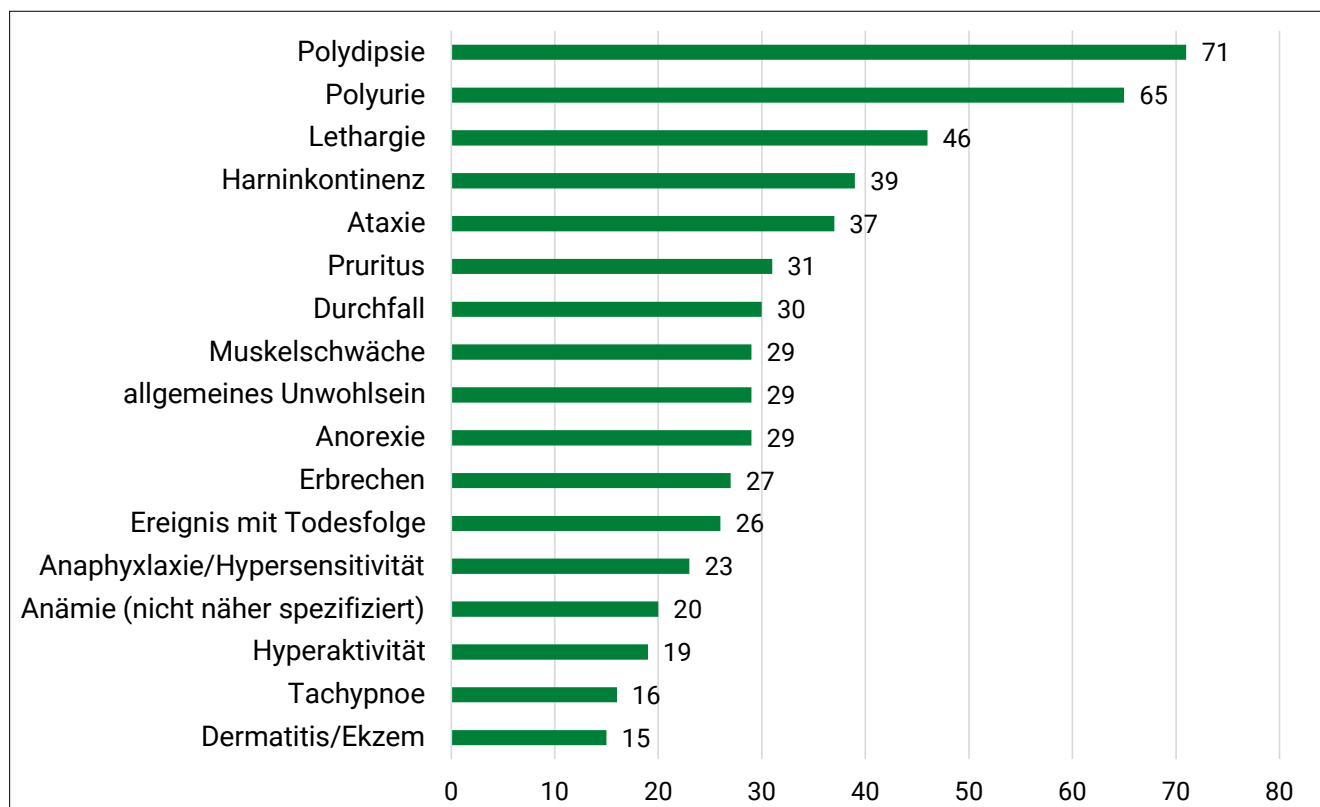


Abb. 4 b: Anzahl* der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf PT-Ebene) in Spontanmeldungen zu „Sonstigen immunologischen Tierarzneimitteln“ (monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren) beim Hund. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA (PT) beträgt 1 247.

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

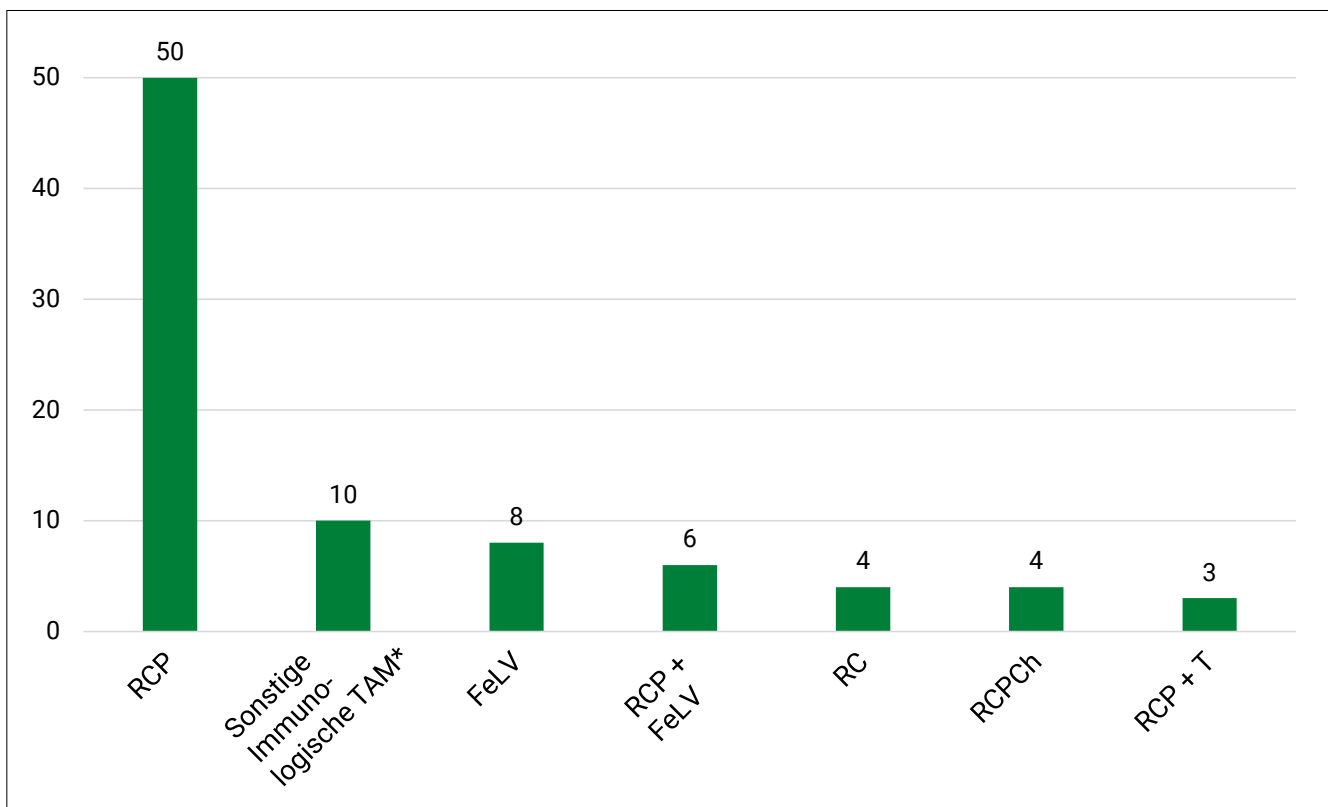


Abb. 5: Anzahl der Meldungen zur Sicherheit bei der Katze nach Produktgruppen. Nicht dargestellt sind je eine Einzelmeldung zur Kombinationsimpfung RCP + T + FeLV, Einzelimpfung gegen Tollwut (T) und Impfung gegen Dermatophyten.

*Immunmodulatoren, Seren

und in 33 Meldungen wird der Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit geäußert. In einer Meldung wurde beides angegeben. Eine Verteilung der Meldungen auf die einzelnen Produktgruppen ist **Abbildung 9** zu entnehmen. Insgesamt neun der Meldungen beziehen sich jeweils auf einen bestandsspezifischen Impfstoff, der meh-

rere bakterielle Komponenten enthielt und demnach keiner der Produktgruppen zugeordnet werden kann. Auffällig ist hier zum einen der Anstieg der Meldungen – so gab es in den vergangenen Jahren im Durchschnitt einen Fall zu bestandsspezifischen Impfstoffen – und zum anderen, dass in sieben der neun Fälle anaphylaktische Re-

aktionen mit Todesfolge beschrieben wurden. Insgesamt starben neun Rinder. Die in einigen Fällen vom Paul-Ehrlich-Institut nachträglich durchgeführten Analysen ergaben einen hohen Endotoxingehalt der jeweiligen Impfstoffcharge, der eine mögliche Ursache für die aufgetretenen Reaktionen sein könnte.

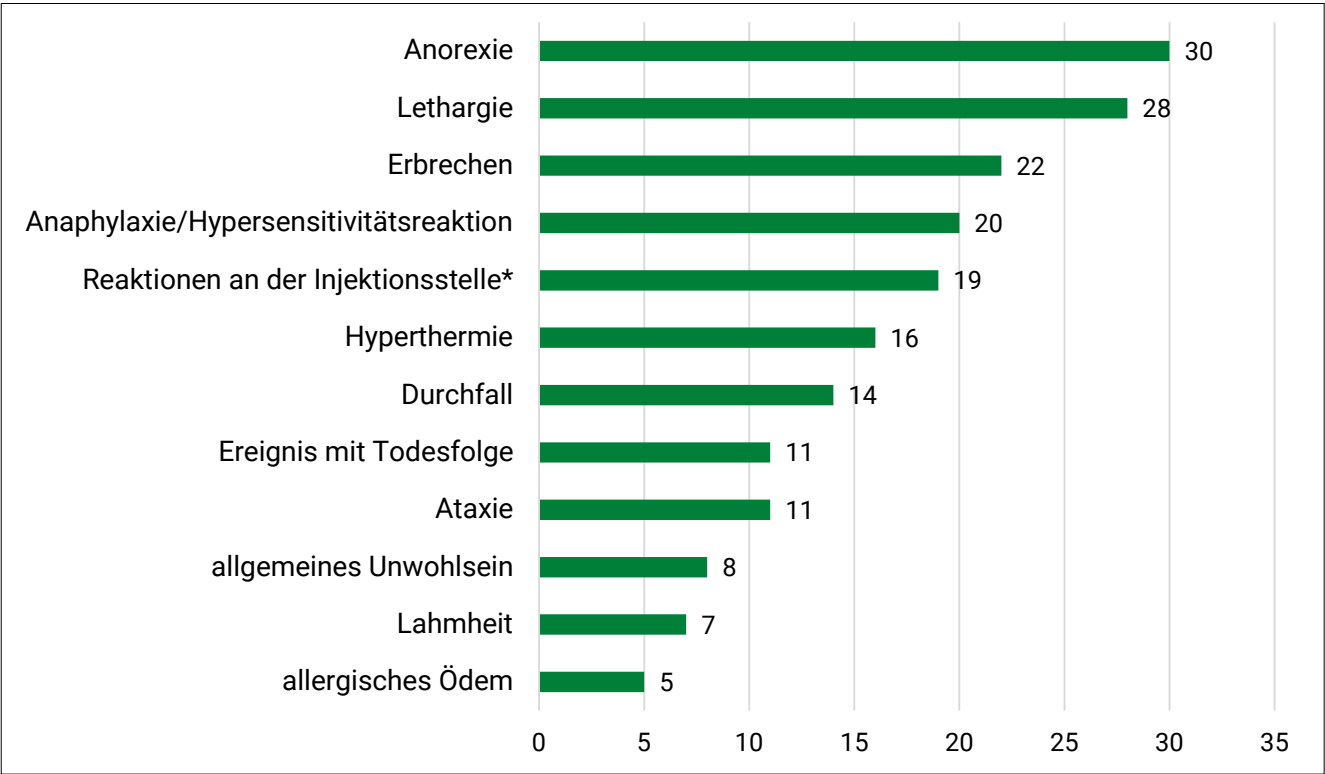


Abb. 6: Anzahl** der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf PT-Ebene) in Spontanmeldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln (Impfstoffe, Seren, Immunmodulatoren) bei der Katze. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA (PT) beträgt 319.

*PT: Schmerzen, Schwellung, Rötung, Juckreiz, Infektion, Nekrose, Ödem an der Injektionsstelle

**Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

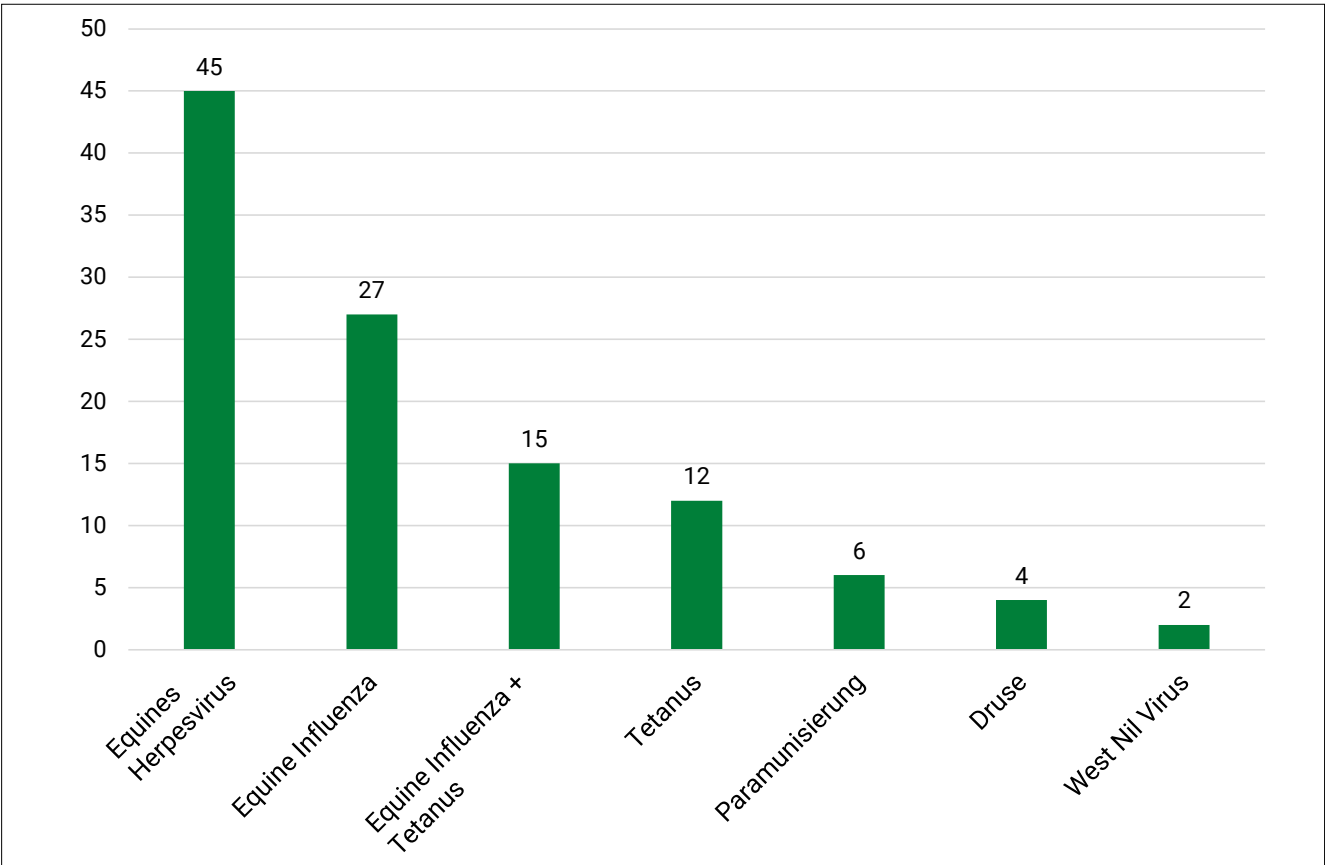


Abb. 7: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit beim Pferd nach Produktgruppen

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein.

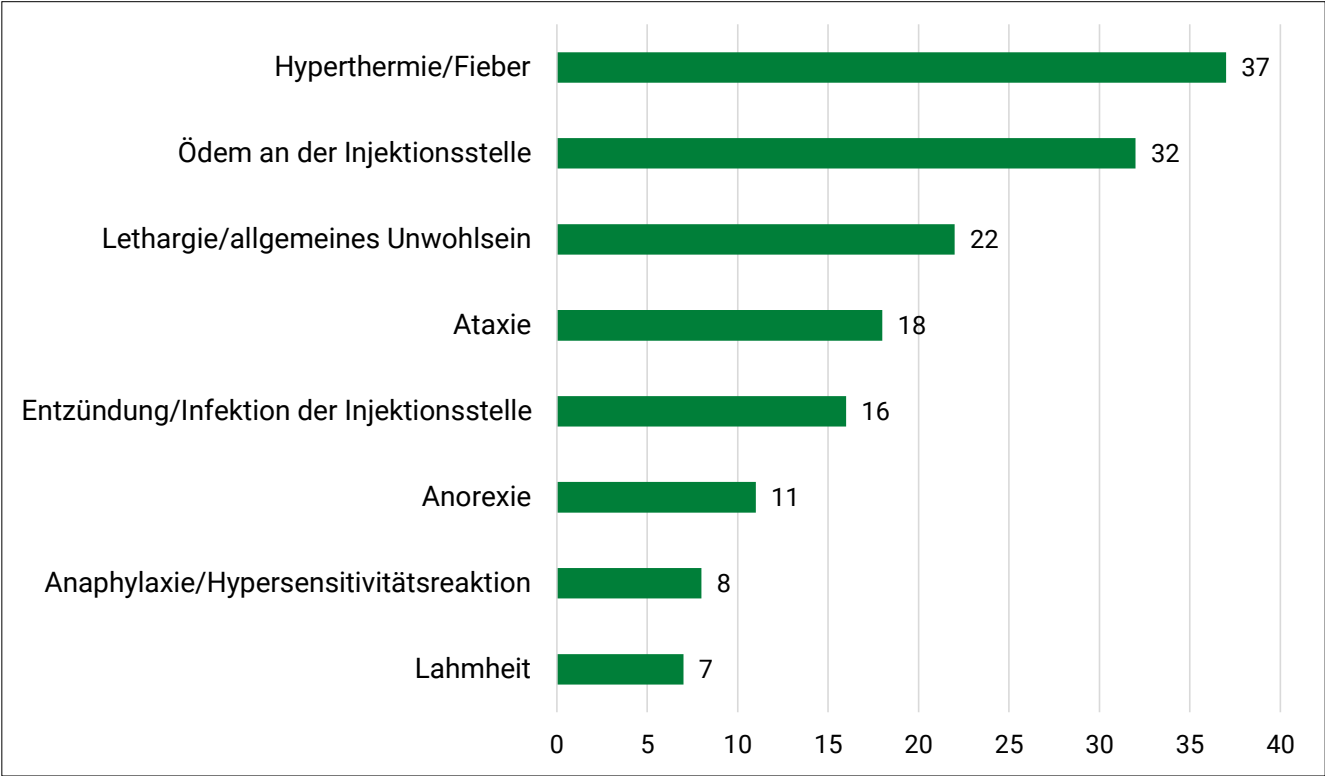


Abb. 8: Anzahl* der häufigsten Spontanmeldungen beim Pferd nach Symptomen (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level). Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA (PT) beträgt 363.
*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

Abbildung 10 zeigt die Symptome, die bei Verdacht auf eine unerwünschte Reaktion am häufigsten berichtet wurden. Todesfälle wurden in 48 Meldungen kodiert. In 33 dieser Meldungen besteht ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Impfung. Die Tiere zeigten in der Mehrzahl dieser Fälle (88 Prozent) zuvor Anzeichen einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion. Im Berichtszeitraum gab es insgesamt fünf Meldungen über Aborte als UE 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.

In keiner der 34 Meldungen mit Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit konnte ein Versagen des Impfstoffs bestätigt werden.

Kleine Wiederkäuer

Zu den Impfstoffen für Schaf und Ziege erreichten das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2023 insgesamt 15 Meldungen: zehn Fälle zur Spezies Schaf und fünf Fälle zur Spezies Ziege. In insgesamt zehn Fällen wurden unerwartete Reaktionen nach Impfung beschrieben. Betroffen waren v. a. Clostridien- und Pasteurellenimpfstoffe, gefolgt von einem

Impfstoff gegen Moderhinke und Impfstoffen gegen Blauzungenkrankheit. Überwiegend wurde von Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Weitere gemeldete Symptome waren u. a. Anorexie, Ketose, Lahmheit, Hyperthermie und muskuloskelettale Störungen. Zum Schaf ging eine Meldung mit Todesfällen nach Impfung ein. Aus einer Herde von 84 geimpften Tieren zeigten 28 Tiere nach der Zweitimpfung mit einem Clostridienimpfstoff Abszesse an der Impfstelle. Drei der Tiere starben aufgrund der daraus resultierenden Komplikationen. Die Tiere wurden im Bereich der Kruppe geimpft, wohingegen gemäß Packungsbeilage die seitliche Region

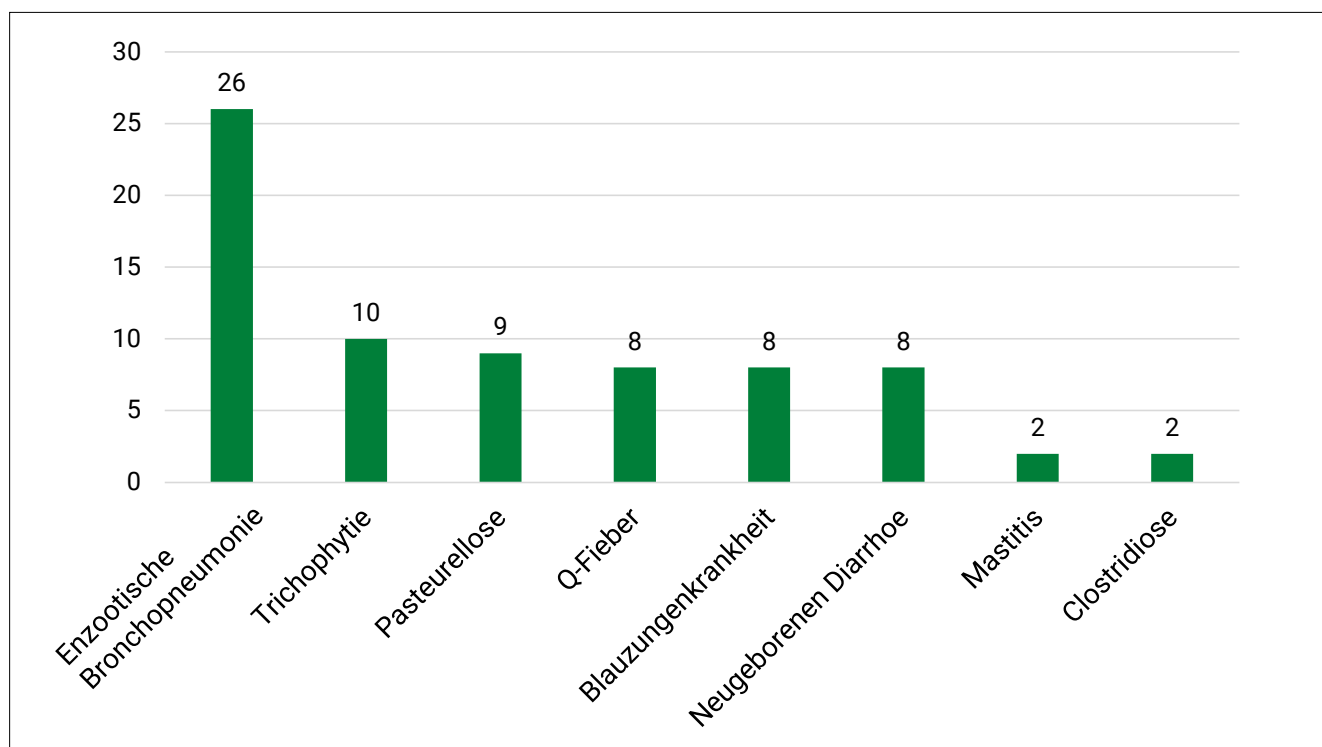


Abb. 9: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit beim Rind nach Produktgruppen

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein

am Hals bevorzugt werden sollte. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Tiere versehentlich intramuskulär geimpft wurden.

Fünf Meldungen mit Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit wurden im Jahr 2023 erfasst (drei zum Schaf und zwei zur Ziege). In zwei Fällen wurde die Wirksamkeit eines Impfstoffs gegen Chlamydienabort infrage gestellt und in zwei anderen die Wirksamkeit eines Impfstoffs gegen Clostridien. Lediglich in einer dieser vier Meldungen wurde ein Versagen des Impfstoffs bei fünf von 400 geimpften Tieren als möglich bewertet. Eine Meldung erreichte das Paul-Ehrlich-Institut zu einem Produkt, das der immunologischen Kastration beim Schwein dient (off-label use). Es wurde beanstandet, dass die erhoffte immunologische Kastration ausblieb. Das Produkt ist nicht für Ziegen zugelassen. Eine Wirksamkeit kann demnach nicht vorausgesetzt werden.

Schwein

Zu den Impfstoffen für das Schwein liegen im Berichtszeitraum insgesamt 428 Meldungen vor. Darin finden sich 70 Berichte zu UEs nach Anwendung immunologischer Tierarzneimittel. Die Verteilung auf die jeweiligen Produktgruppen ist **Abbildung 11** zu entnehmen.

Zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen gehören neben den allgemeinen Symptomen (u. a. erhöhte Körpertemperatur, Inappetenz, allgemeines Unwohlsein,

Lethargie) allergische Reaktionen (Anaphylaxie, Hypersensitivitätsreaktion), Ereignisse mit Todesfolge, Reaktionen an der Injektionsstelle, respiratorische Symptome, Kreislaufsymptome, Ataxien und intestinale Symptome (**Abb. 12**).

Zu bestandsspezifischen Impfstoffen beim Schwein erhielt das Paul-Ehrlich-Institut 2023 drei Meldungen (Clostridien, *E. coli*, Influenza H1N1).

In 363 Meldungen wurde der Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit geäußert. Diese betreffen hauptsächlich Impfstoffe gegen das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS), porcines Circovirus (PCV), *Mycoplasma hyopneumoniae*, Lawsonien oder Rotlauf/Parvovirose/(Leptospirose). Bei ca. 48 Prozent aller gemeldeten Fälle zu ungenügender Wirksamkeit wurde dieser Verdacht als unwahrscheinlich bewertet.

Kaninchen

Im Jahr 2023 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 60 Meldungen zu Kaninchenimpfstoffen. Von diesen betreffen 34 die Sicherheit von Impfstoffen und 26 den Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit. In den 34 Meldungen zur Sicherheit wird 28-mal ein Kombinationsimpfstoff gegen Myxomatose und Hämorrhagische Septikämie (RHD), dreimal ein Impfstoff gegen RHD und fünfmal ein monovalenter Myxomatoseimpfstoff erwähnt (teilweise gleichzeitig geimpft). Am häufigsten werden in den Meldungen Symp-

tome wie Anorexie, Hyperthermie, Lethargie, Reaktionen an der Injektionsstelle oder der Myxomatose ähnelnde Anzeichen, wie geschwollene Augenlider, Krusten oder Beulen auf der Haut, beschrieben.

Bei den Fällen mit Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit sieht die Verteilung auf die Impfstoffgruppen wie folgt aus: 15-mal wurde ein Kombinationsimpfstoff gegen Myxomatose und RHD, zehnmal ein monovalenter RHD-Impfstoff und zweimal ein monovalenter Myxomatoseimpfstoff genannt. In zwei dieser Meldungen wurde über das Auftreten einer Myxomatoseerkrankung berichtet, in den restlichen Fällen erkrankten die Tiere an RHD.

Todesfälle wurden in insgesamt 34 Meldungen berichtet, wobei 24 der Fälle im Zusammenhang mit dem Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit stehen. In zwölf dieser Fälle, in welchen Kaninchen nachweislich trotz Impfung an Hämorrhagischer Septikämie verstarben, wurde der Verdacht als sehr wahrscheinlich oder möglich bewertet. In keinem der restlichen zehn Fälle wurde ein Zusammenhang zwischen Impfung und Tod als möglich beurteilt.

Geflügel

Im Berichtszeitraum gingen beim Paul-Ehrlich-Institut 12 Meldungen für Geflügel ein. Davon betreffen neun Meldungen das Huhn, zwei Meldungen die Taube und eine Meldung die Gans. Insgesamt drei Meldun-

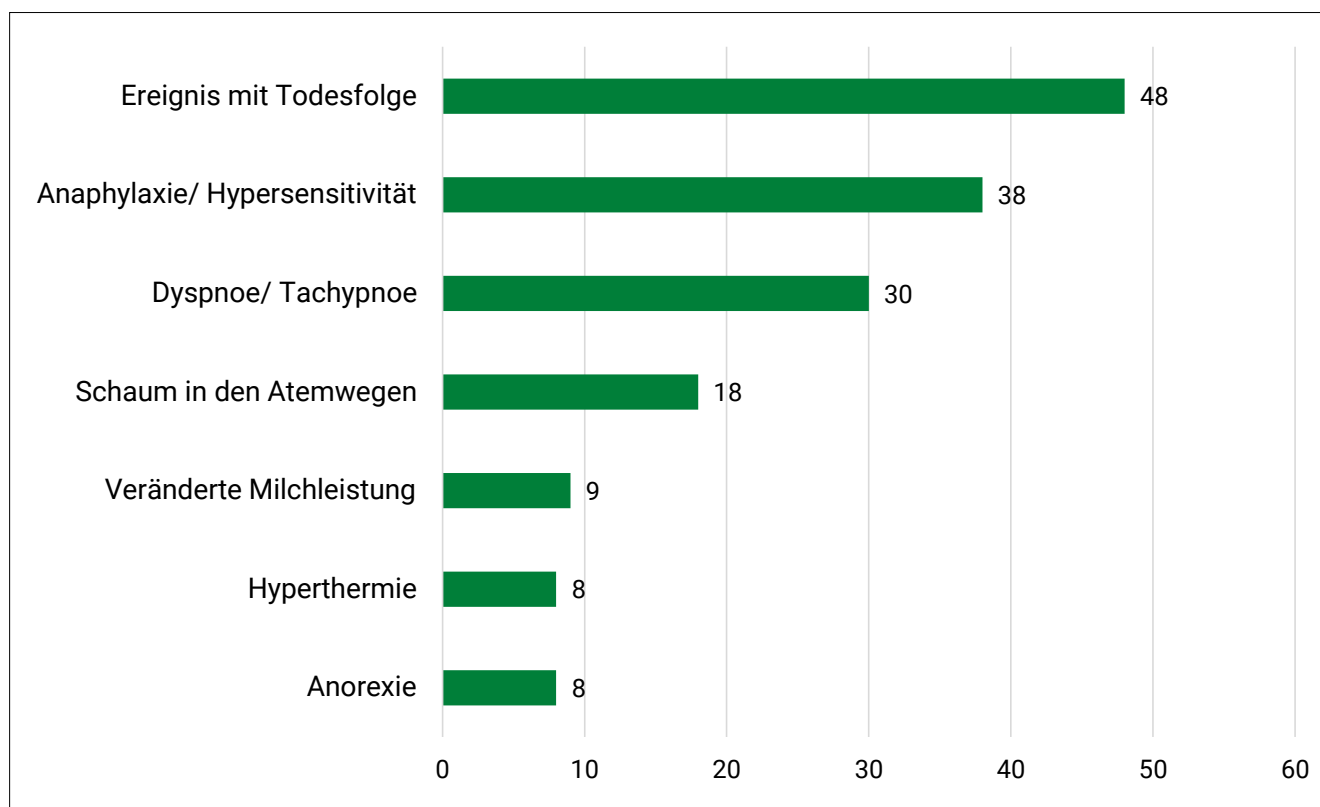


Abb. 10: Anzahl* der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf PT-Level) in Spontanmeldungen beim Rind. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA (PT) beträgt 275.

*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich.

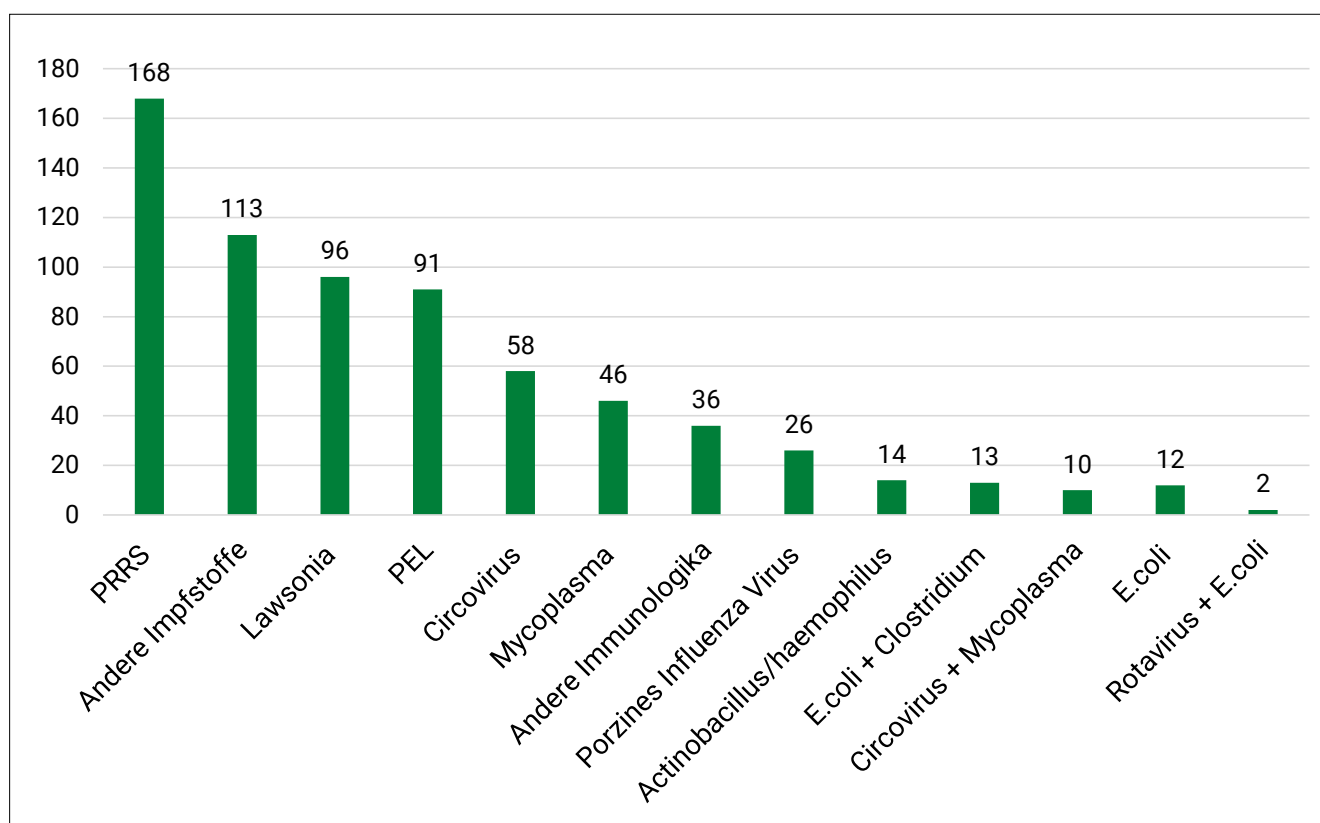


Abb. 11: Anzahl* der Meldungen zur Sicherheit beim Schwein nach Produktgruppen
PEL= Parvovirus + Erysipelothrix + Leptospira

*Mehrere Impfstoffe können in einer Meldung genannt worden sein

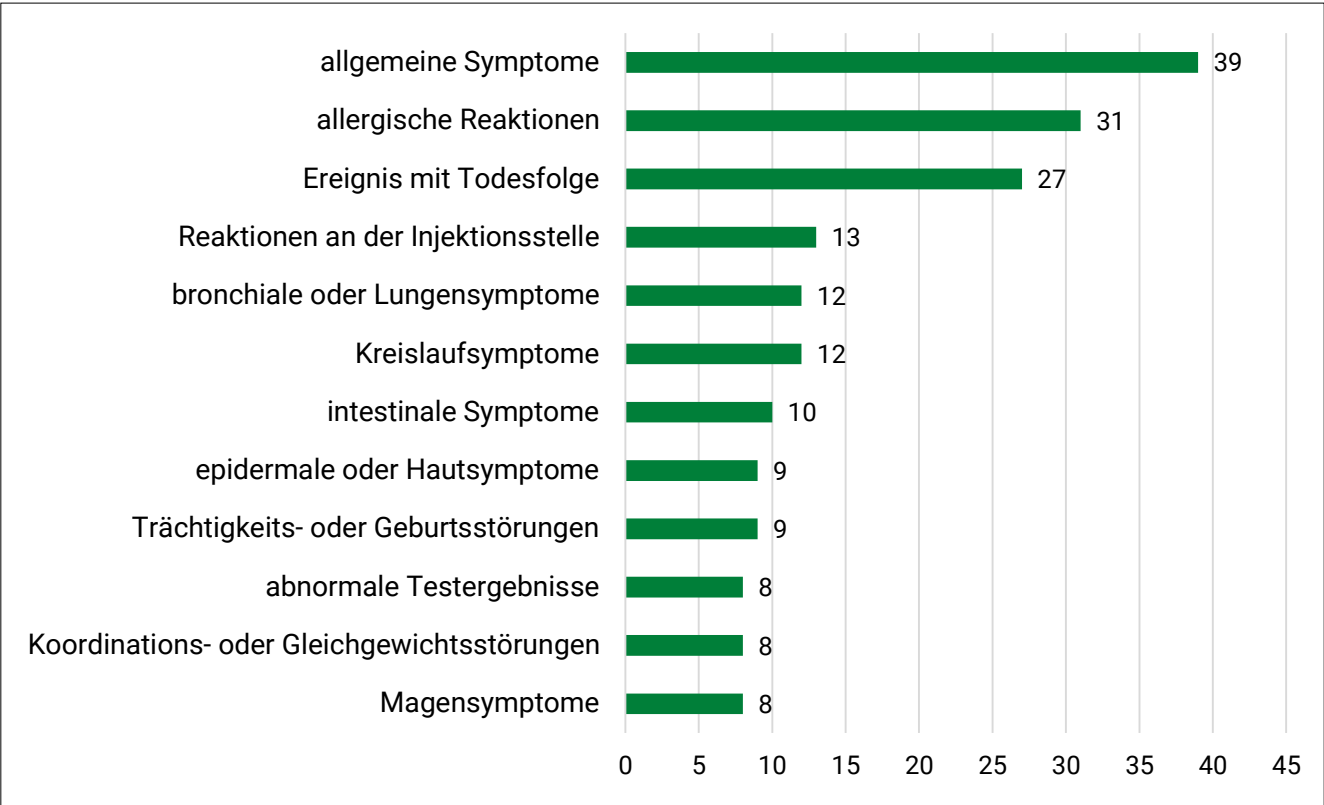


Abb. 12: Anzahl* der am häufigsten gemeldeten Symptome (kodiert nach VeDDRA auf HLT-Level) in Spontanmeldungen beim Schwein. Die Gesamtzahl kodierter Symptome nach VeDDRA HLT beim Schwein beträgt 243.
*Mehrfache VeDDRA-Kodierungen pro Fall sind möglich

gen zu Hühnerimpfstoffen sind Beanstandungen wegen mangelhafter Wirksamkeit, wovon ein Fall als unwahrscheinlich eingestuft wurde. In vier Fällen ist ein Kombinationsimpfstoff gegen Infektiöse Bronchitis und Newcastle Krankheit betroffen.

Mensch

Im Jahr 2023 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 16 Meldungen zu Reaktionen beim Menschen nach der Verwendung von immunologischen Tierarzneimitteln. Dies ist ein leichter Rückgang zu den Meldezahlen der Vorjahre. In der Mehrzahl

handelte es sich um unfallbedingte Stichverletzungen beim Injizieren. Betroffen waren Tierärzt:innen und tierärztliche Hilfspersonen sowie Tierhaltende.
Stichverletzungen durch Kanülen sollten stets ernst genommen werden. Auch wenn angenommen wird, dass keine oder nur eine minimale Menge des Tierarzneimittels injiziert wurde, kann es durch anderweitige Verunreinigung (z. B. versehentlicher Kontakt der Nadel mit Exkrement) bei der Anwendung zu Infektionen kommen. Dem Paul-Ehrlich-Institut 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
Jedes Arzneimittel kann neben den erwünschten Effekten auch unerwünschte Wirkungen haben, so auch immunologische Tierarzneimittel. Obwohl für die Erteilung einer Zulassung verschiedene Prüfungen zur Sicherheit und Wirksamkeit stattfinden, las-

sen sich einzelne Risiken von Tierarzneimitteln erst bei der Anwendung unter Praxisbedingungen einschätzen. Ziel der Überwachung durch das Paul-Ehrlich-Institut ist es, seltene unerwünschte Wirkungen von Impfstoffen und anderen immunologischen Tierarzneimitteln auf die behandelten Tiere rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen.

Der Meldung, systematischen Erfassung und Bewertung von UEs nach der Zulassung kommt deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Die elektronische Erfassung und Übertragung der Daten in die Pharmakovigilanz-Datenbank der EU ermöglichen es, sicherheitsrelevante Informationen zu Tierarzneimitteln auch auf europäischer Ebene zusammenzuführen. Damit ist gewährleistet, dass den verantwortlichen Behörden stets ein aktueller Überblick zur Sicherheitssituation und zu möglichen Tierarzneimittelsrisiken national sowie europaweit zur Verfügung steht.

Das Paul-Ehrlich-Institut dankt allen Personen, die in Deutschland Berichte zu UEs nach Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln eingereicht haben, für ihre Unterstützung. Die konsequente Meldung von UEs durch die Tierärzteschaft, weitere Fachpersonen und Tierhaltende ist entscheidend, um mögliche Risiken frühzeitig zu erkennen und trägt zur sicheren und effektiven Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln bei. Die verschiedenen Meldewege sind im Kasten „Informationen in Kürze“ (s. u.) zu finden.

Literatur

- [1] Ivanova I, Kirsch K, McDaniel C (2024): Pharmakovigilanzreport: Tierarzneimittel 2023; Spontanmeldungen zu unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln in Deutschland. DTBI. 72(5): 592–596.
- [2] Combined VeDDRA list of clinical terms for reporting suspected adverse reactions in animals and humans to veterinary medicinal products, EMA/CVMP/PhVWP/10418/2009-Rev.14-corrigendum.
- [3] Guidance notes on the use of VeDDRA terminology for reporting suspected adverse reactions in animals and humans, EMA/CVMP/PhVWP/288284/2007-Rev.15.
- [4] Cußler K (2014): Abortgeschehen bei Rindern nach einer Impfung – Nebenwirkung oder zufälliges Ereignis? DTBI. 62(6): 800–804.

Korrespondenz

Dr. Elke Schwedinger

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

Informationen in Kürze

Webinar zum Thema „Pharmakovigilanz für die Praxis – Fallbeispiele zur Tierarzneimittelsicherheit“

Ein Tierbesitzer nimmt versehentlich eine für sein Pferd verordnete Tablette ein und zeigt schwere klinische Symptome. Zwei Rotmilane werden tot in der Nähe eines Katzenkadavers aufgefunden und in der toxikologischen Untersuchung ist Pentobarbital nachweisbar. Zwei Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz, die der Überwachung von Tierarzneimitteln nach deren Zulassung dient. Besonders die Tierärzteschaft spielt beim Erkennen und Melden solcher unerwünschten Ereignisse (UE) eine wichtige Rolle.

In einem vom BVL veranstalteten Online-seminar werden Grundlagen der Pharmakovigilanz anhand praxisrelevanter Beispiele vorgestellt. Sie erfahren dort mehr über den Weg einer UE-Meldung, angefangen bei der Meldung durch die Tierärzt:innen über die Bewertung des Falls im BVL bis zur Ableitung von Maßnahmen zur Risikominimierung und Risikokommunikation, durch die Ihnen in der Praxis die ausgewerteten Informationen zur Verfügung gestellt werden.



Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann melden Sie sich an für das Webinar am 25.09.2024, 18.30–19.30 Uhr unter www.bvl.bund.de/UE-Webinar-2024.

Die Teilnahme ist kostenfrei und wird mit einer ATF-Stunde anerkannt. Nach der Liveveranstaltung wird die Aufzeichnung des Webinars noch für ein Jahr als Fortbildungsveranstaltung zur Verfügung stehen.

Meldungen zu unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Impfstoffen gegen das Virus der Blauzungenkrankheit des Serotyps 3 (BTV3)

Seit Herbst 2023 wurde das Virus der Blauzungenkrankheit des Serotyps 3 (BTV3) in Europa, v. a. in den Niederlanden, in Belgien und Deutschland (in Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und jüngst in Rheinland-Pfalz), festgestellt.

In der EU steht derzeit noch kein zugelassener Impfstoff gegen BTV3 zur Verfügung, jedoch gestattet das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) per Eilverordnung (www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/181/VO) die Anwendung von drei nicht zugelassenen Impfstoffen, die das Paul-Ehrlich-Institut nach einer beschleunigten Bewertung benannt hat: Bultavo 3 der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Bluevac-3 der Firma CZ Vaccines S.A.U., Syvazul BTV3 der Firma Laboratorios Syva S.A. (weitere Informationen zu den Impfstoffen finden Sie unter: www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-veterinaer/sicherheitsinformationen-veterinaer-node.html).

Das Paul-Ehrlich-Institut erfasst zentral Meldungen zu unerwünschten Ereignissen nach der Anwendung von Impfstoffen und bewertet diese (Pharmakovigilanz). Dies gilt auch für Meldungen im Zusammenhang mit den Impfungen gegen BTV3. Ziel der Bewertung ist es, aufgrund der Notfallsituation und der bislang wenigen verfügbaren Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei sachgemäßer Anwendung der nicht zugelassenen BTV3-Impfstoffe zu analysieren.

Meldungen können dem Paul-Ehrlich-Institut, wie bei allen Impfstoffen, über das Online-Meldeportal (www.vet-uaw.de), direkt per E-Mail (vetmittelsicherheit@pei.de) bzw. mittels Meldeformular (www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/arzneimittelsicherheit/vet-vigilanz/uaw-formular-vet.html) mitgeteilt werden.