

# Impfkampagne zur Bekämpfung der Blauzungenkrankheit

## Erste Analyse und Bewertung der 2008 gemeldeten Impfreaktionen

zusammengestellt von Andreas Hoffmann und Klaus Cußler

Selten hat sich eine Tierseuche mit solcher Geschwindigkeit ausgebreitet, wie es nach der Einschleppung des Virus der Blauzungenkrankheit vom Serotyp 8 in den Jahren 2006 und 2007 in Europa der Fall war. Um die Ausbreitung der Erkrankung und die wirtschaftlichen Verluste zu begrenzen, wurde eine Pflichtimpfung von Rindern, Schafen und Ziegen noch vor der Erteilung regulärer Zulassungen für die in Frage kommenden Vakzinen auf dem Wege einer Dringlichkeitsverordnung des BMELV ermöglicht. Drei inaktivierte Blauzungenvirus (BTV)-8-spezifische Impfstoffe (Zulvac 8 Bovis, Fort Dodge; BTVPUR AISap 8, Merial; BLUEVAC-8, CZ Veterinaria) waren zuvor in einer in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführten Feldstudie, die vom Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) wissenschaftlich unterstützt wurde, auf Unschädlichkeit und Wirksamkeit hin überprüft worden. Mit dem Ende der Impfkampagne 2008 soll an dieser Stelle eine erste Bilanz zur Verträglichkeit des Impfstoffes auf Basis der dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bis zum 15. Dezember 2008 zur Kenntnis gelangten Meldungen gezogen werden<sup>1)</sup>.

### Besonderheiten bei der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit

Im Gegensatz zu den Impfstoffen, die regulär nach Tierimpfstoffverordnung zugelassen sind und über die Hersteller vertrieben werden, gibt es bei der aktuellen Impfung gegen die Blauzungenkrankheit einige Besonderheiten:

**Erstens:** Die Verteilung des Impfstoffes erfolgte über die Landesbehörden. Auch die meisten Meldungen über Impfwiszenfälle gingen den Veterinärverwaltungen oder dem FLI zu und wurden von dort zum PEI weitergeleitet. Nur ein Teil der Meldungen ging dem PEI direkt von den Impftierärzten zu. Auch haben einige Veterinärämter Meldungen vorgenommen. Da zum jetzigen Zeitpunkt (Stichtag 15. Dezember 2008) noch immer zahlreiche Meldungen eingehen, wird eine endgültige gesamtdeutsche Bilanz der Pharmakovilanzmeldungen erst in einigen Monaten vorliegen. Für Hessen lagen alle bei den Veterinärverwaltungen eingegangenen Meldungen schon

<sup>1)</sup> Im August 2008 hat das BMELV im Vorgriff auf eine anstehende Änderung der Tierimpfstoff-Verordnung die Zuständigkeit für die Zulassung und die Pharmakovigilanz von Impfstoffen gegen die Blauzungenkrankheit auf das Paul-Ehrlich-Institut übertragen.

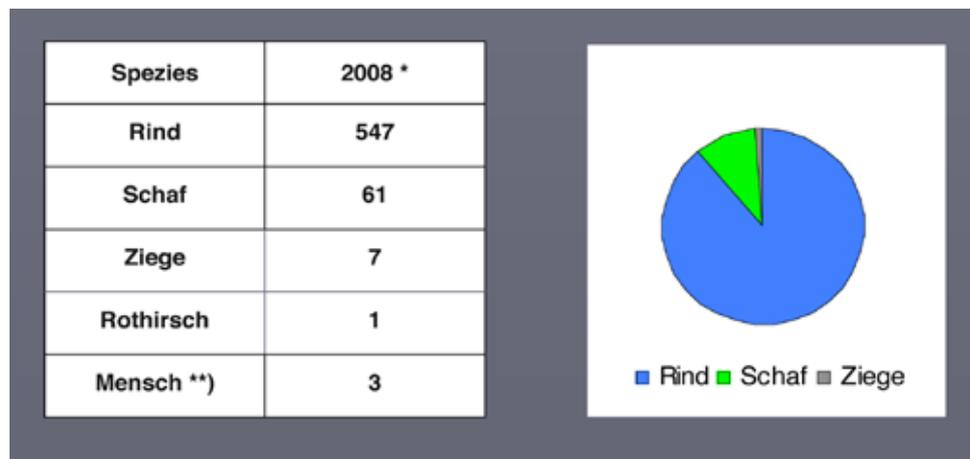


Abb. 1: Häufigkeit der Meldungen zu BTV-Impfstoffen bei den betroffenen Tierarten

<sup>1)</sup> Meldungseingang bis 15. Dezember 2008, nur Fälle Pflichtimpfung Blauzungenkrankheit

<sup>2)</sup> akzidentelle Exposition

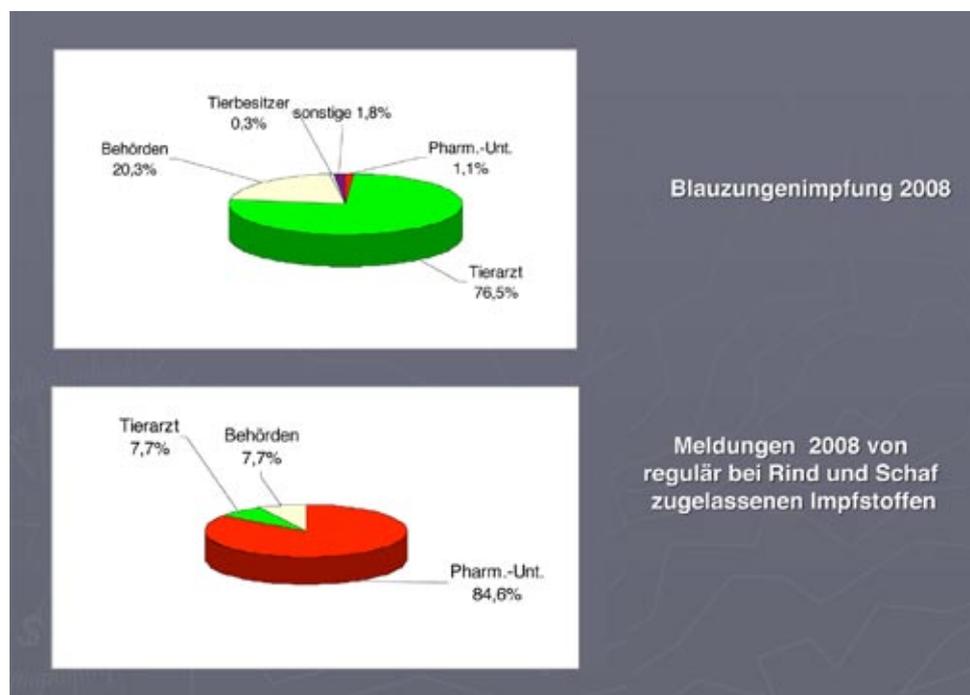


Abb. 2: Meldewege nach Impfreaktion bei der Blauzungenimpfung im Vergleich zur Impfreaktion bei regulär zugelassenen Impfstoffen für Rind und Schaf

frühzeitig vor, so dass für dieses Bundesland bereits eine Gesamtanalyse erstellt werden konnte (Cußler et al. 2009).

**Zweitens:** Die BTV-Impfung ist eine Pflichtimpfung, bei der grundsätzlich alle Rinder, Schafe und Ziegen einzubeziehen sind. Der Ablauf solcher Massenimpfungen kann für die Tiere mit einer erheblichen Belastung verbunden sein. Insbesondere in Betrieben

mit extensiver Weidehaltung bedeutete dies mehr Stress für die Tiere und letztendlich ein höheres Risiko für Impfwiszenfälle, die auf den Impfkontakt selbst zurückzuführen sind.

**Und drittens:** Mit der Impfpflicht verbunden sind Regelungen über die Erstattung möglicher Schadensfälle im Rahmen der Impfung. Todesfälle, die ursächlich auf die Impfung

zurückzuführen sind, werden nach den Bestimmungen des Tierseuchengesetzes erstattet. Darüber hinaus werden in einigen Bundesländern auch Aborte und Fehlgeburten, die in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung stehen, als beihilfefähige Impfschäden erfasst. Die Abgrenzung dieser Impfschäden von den eigentlichen Pharmakovigilanzfällen, die durch den Impfstoff selbst bewirkt werden, gestaltet sich oft schwierig, insbesondere wenn die verfügbaren Informationen spärlich sind (Cußler und Fröhlich, 2008).

### Meldungen über Zwischenfälle, Tierart und Meldeweg

Insgesamt erreichten das PEI bisher insgesamt 616 Meldungen über Zwischenfälle nach der Blauzungenimpfung. Im Einzelnen liegen 547 Meldungen zum Rind, 61 zum Schaf, sieben zur Ziege, sowie eine Meldung zum Rothirsch vor (**Abb. 1**).

## Online melden

Als Alternative zu den bekannten Papier-Meldebögen besteht auch für die Blauzungen-Impfung die Möglichkeit, das Ausreten unerwünschter Wirkungen unter [www.vet-uaw.de](http://www.vet-uaw.de) einfach und direkt online an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden.

[www.vet-uaw.de](http://www.vet-uaw.de) ist ein gemeinsames Projekt der Bundestierärztekammer, des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des PEI.

Darüber hinaus wurden drei Fälle einer unfallbedingten Selbstinjektion beim Impfpersonal gemeldet. Betrachtet man die Meldewege (**Abb. 2**), fällt auf, dass bei den BTV-Impfstoffen 76 Prozent der Meldungen von den Impftierärzten stammen. Ein Großteil dieser Berichte wurde jedoch bei den Veterinärämtern abgeliefert und von dort aus weitergeleitet. Von den Veterinärbehörden direkt ausgefüllte Meldebögen erreichten uns in etwa 20 Prozent der Fälle. Lediglich ein Prozent der Meldungen stammte direkt von den Impfstoffherstellern. Im Gegensatz dazu kamen bei den anderen zugelassenen Rinderimpfstoffen 85 Prozent der Meldungen über den Hersteller und nur 7,7 Prozent direkt vom Tierarzt ans PEI.

### Meldungen über Zwischenfälle, Häufigkeit der klinischen Symptome

Die **Abb. 3** zeigt in einer Grafik die Häufigkeit der beobachteten klinischen Symptome bei den vermuteten Impfreaktionen. Die Darstellung verwendet die Einteilung der Reaktionen entsprechend der internationalen VeDDRA<sup>1)</sup>-Terminologie auf der Ebene der so genannten High Level Terms (HLT). Diese aus der Arzneimittelüberwachung stammende Standardisierung der (veterinär)medizinischen

<sup>1)</sup> Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs

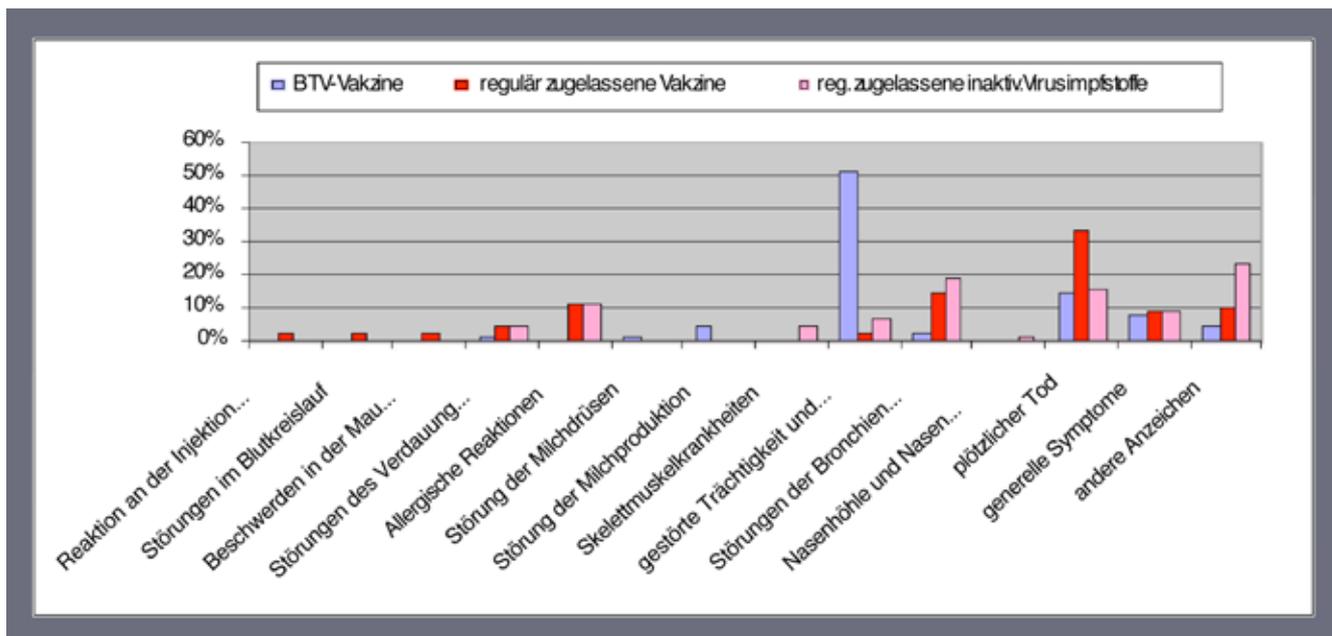


Abb. 3: Impfreaktionen beim Rind nach der Impfung gegen Blauzungenkrankheit. Vergleich zur Reaktionen bei regulär zugelassenen Impfstoffen und bei vergleichbaren Virus-Adsorbatvakzinen. Die Impfreaktionen sind entsprechend der internationalen VeDDRA-Klassifikation auf der Ebene der HLT-Terms dargestellt.

Terminologie wird verwendet, um Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen an Tier und Mensch nach einheitlicher Norm zu beschreiben. Im Diagramm der Abb. 3 werden Impfreaktionen nach BTV-Impfung mit denen nach inaktivierten Virus-Adsorbatimpfstoffen sowie mit dem gesamten Spektrum der zugelassenen Impfstoffe beim Rind vergleichend dargestellt.

Es fällt auf, dass die für das Rind typischen allergischen Reaktionen bei den BTV-Impfstoffen prozentual im Vergleich zu anderen Vakzinen eher zurücktreten. Dennoch ist zu vermuten, dass bei wiederholter Impfung mit Blauzungenimpfstoff allergische Reaktionen zunehmen werden, ähnlich wie dies bei der flächendeckenden MKS-Impfung in den siebziger Jahren beschrieben wurde (Baljer und Mayr, 1971; Lorenz und Straub, 1973).

Die Häufigkeit von *Aborten oder Fehlgeburten* nach der Blauzungenimpfung in dieser Statistik ist besonders auffällig. Leider wurden nur bei einer geringen Anzahl von Berichten Labor- und Sektionsbefunde zum Ausschluss anderer Abortursachen beigefügt. Ferner ist es kaum möglich abzugrenzen, ob das Abortgeschehen durch Stress, beispielsweise beim Zusammentreiben, ausgelöst wurde. Nach dem Ausschlussverfahren werden alle Aborte, bei denen nach Laboruntersuchung keine andere Ursache ermittelt werden konnte, als möglicherweise impfstoffbedingt eingestuft. Bei zahlreichen Berichten kann aufgrund einer mangelhaften Datenlage der kausale Zusammenhang zur Impfung nicht sicher belegt werden (siehe auch Cußler et al. 2009).

In Einzelfällen gab es Meldungen über eine *verminderte Milchproduktion* oder eine *erhöhte Zellzahl*. Aus den Daten der Feldstudie, die in Mecklenburg-Vorpommern zur Prüfung der

später eingesetzten BTV-Impfstoffe durchgeführt wurde, lässt sich ein direkter Einfluss des Impfstoffes auf die Milchleistung nicht belegen. Letztendlich müsste in den betroffenen Betrieben abgeklärt werden, ob weitere Faktoren vorliegen, die mit dem kurzzeitigen Rückgang der Milchleistung nach der Blauzungenimpfung im Zusammenhang stehen.

#### Schätzung der Inzidenz

Die nachfolgende Schätzung der Inzidenz von Impfwischenfällen nach der Blauzungenimpfung stützt sich auf folgende Angaben:

- Von den drei eingangs bezeichneten BTV-Impfstoffen wurden bis zum 1. November 2008 etwa 18 Millionen Dosen verimpft.
- Dem stehen 650 Meldungseingänge in der Datenbank des PEI (Stand 15. 12. 2008) gegenüber.
- Sechzig dieser Fälle werden in der Kalkulation nicht berücksichtigt, da die Rolle des Impfstoffes als Auslöser der Impfreaktion als unwahrscheinlich (Kausalitätsbewertung „N“) eingeschätzt wurde.

Somit ergibt sich eine Inzidenz in der Größenordnung von ca. 0,003 Prozent. Das bedeutet, dass bei 30 000 Impfungen im statistischen Mittel ein Impfwischenfall zu erwarten wäre.

#### Gute Verträglichkeit, deutlicher Rückgang bei den Neuerkrankungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisher für Deutschland vorliegenden Daten eine gute Verträglichkeit der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit ausweisen. Bezogen auf die hohe Anzahl geimpfter Tiere sind Nebenwirkungen sehr selten. Das belegt auch eine für das Bundesland Hessen vorliegende Gesamtauswertung (Cußler et al., 2009).

Ein beträchtlicher Anteil der im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Impfschäden (vor allem Aborte und spontane Todesfälle) dürfte nicht den Impfstoffen selbst, sondern den Umständen der Massenimpfung zuzurechnen sein.

In Anbetracht des deutlichen Rückgangs bei der Zahl der Neuerkrankungen spricht die Nutzen-Risiko-Analyse aus der Sicht der Pharmakovigilanz eindeutig für die Impfstoffnahme.

#### Literatur:

1. Baljer, G. und A. Mayr (1971): Statistische Untersuchungen über die im Anschluss an die Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung von 1967–1970 in Bayern aufgetretenen Störungen der Trächtigkeit. Zentralbl. Vet.Med. B 18, 293–305
2. Cußler, K., A. Hoffmann, A. Nesslerer und T. Fröhlich (2009): Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen nach der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit in Hessen für das Jahr 2008. Der Praktische Tierarzt, im Druck
3. Cußler K. und T. Fröhlich (2008): Impfschäden und Pharmakovigilanz bei der Massenimpfung gegen die Blauzungenkrankheit. Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle 15, 277–279
4. Lorenz, R. J. und O. C. Straub (1973): Statistische Erhebungen über Impfschäden nach der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung im Jahr 1970. Zentralbl. Bakt. Parasitkde. I. Orig. A 223, 1–14

**Anschrift für die Verfasser:** PD Dr. Andreas Hoffmann, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, 63225 Langen, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Fax (0 61 03) 77 12 79, hofan@pei.de