

# Impfschäden und Pharmakovigilanz bei der Massenimpfung gegen die Blauzungenkrankheit

K. Cußler<sup>1</sup>, T. Fröhlich<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Bei dem Auftreten von Impfschäden im Rahmen der Tierseuchenbekämpfung sind arzneimittelrechtliche Verfahren (Pharmakovigilanz) und tierseuchenrechtliche Verfahren (Entschädigungen und Beihilfen) zu unterscheiden. Nur Ereignisse, die auf eine Wirkung des Impfstoffs zurückzuführen sind, fallen unter die Pharmakovigilanz. Allein der zeitliche Zusammenhang zur Impfung reicht in der Regel nicht aus, um eine schädliche Impfstoffwirkung zu vermuten. Weitere Hinweise (Klinik, Befunde) sollten auf eine Nebenwirkung hindeuten. Schäden durch sonstige Verrichtungen des Impfaktes gehören nicht zu den Nebenwirkungsmeldungen. Falls eine solche Zuordnung nicht sicher möglich ist (z.B. bei Abszessen oder anderen Lokalreaktionen) sollte sicherheits halber eine Meldung gemacht werden. Die Pharmakovigilanzmeldungen sollten möglichst schnell vom Impftierarzt direkt an die zuständige Bundesbehörde weitergeleitet werden. Davon unabhängig sind die tierseuchenrechtlichen Entschädigungen und Beihilfungsverfahren zu betrachten.

## Einleitung

Durch die Einschleppung der Blauzungenkrankheit (Serotyp 8) in Europa sind schwere wirtschaftliche Verluste eingetreten. Die rasche Ausbreitung hat die betroffenen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union ver-

anlasst, flächendeckende Impfungen vorzunehmen. Derzeit ist in Deutschland und in der EU noch keine Vakzine für die Impfung gegen den Serotyp 8 zugelassen. Aktuell stehen nur inaktivierte, monovalente Impfstoffe gegen BTV-8 zur Verfügung, die

Während sich die Kompensationen möglicher Impfschäden nach dem Tierseuchenrecht auf alle zur Verrichtung der Impfung notwendigen Schritte beziehen, ist die Pharmakovigilanz prinzipiell nur darauf ausgerichtet unerwünschte Wirkungen des Impf-

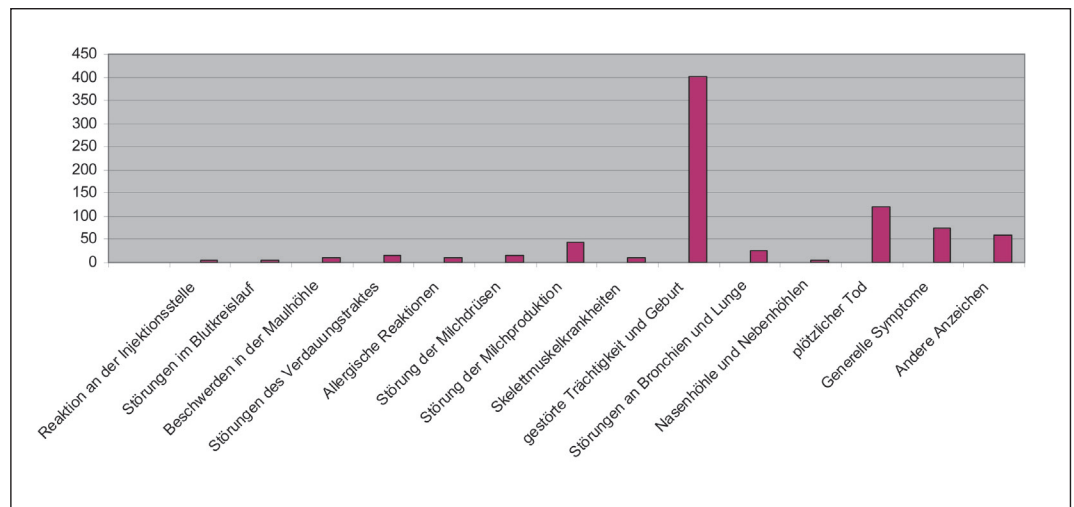


Abbildung 1: Anzahl der Pharmakovigilanzmeldungen nach der BTV 8-Impfung beim Rind, aufgelistet nach den Hauptsymptomen (High Level Terms)  
PEI, Stand: 25. November 2008)

sich noch im Zulassungsverfahren befinden. Diese Impfstoffe sind serotypspezifisch und gewähren keinen Schutz gegen andere Serotypen. Die Anwendung von drei BTV 8-Impfstoffen wurde in Deutschland über eine Dringlichkeitsverordnung des BMELV ermöglicht, nachdem die in Frage kommenden Präparate in einem Feldversuch auf ihre Unschädlichkeit und Wirksamkeit hin überprüft wurden (Gethmann et al. 2008). Seit Ende Mai 2008 werden Rinder, Schafe und Ziegen deutschlandweit flächendeckend geimpft.

Beim Impfstoffeinsatz zur staatlichen Tierseuchenbekämpfung sind Impfschäden nicht auszuschließen. In gravierenden Fällen greifen hier Entschädigungsregelungen nach §§ 66-72 des Tierseuchengesetzes. Zudem können zusätzlich Beihilferegulungen der Tierseuchenkassen zur Anwendung gelangen. Die Impfschadensmeldungen an die Tierseuchenkassen sind aber grundsätzlich von den Pharmakovigilanzmeldungen zu unterscheiden, die nach § 30 der Tierimpfstoff-Verordnung an die zuständige Bundesbehörde\* zu senden sind.

stoffs im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu sammeln und zu bewerten.

Über die Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen aus der Impfkampagne 2008 wird an anderer Stelle berichtet (Cußler, 2009).

## Meldungen zur Pharmakovigilanz

Wie bei jeder Arzneimittelverabreichung treten auch bei Impfungen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Die Pharmakovigilanz beinhaltet nun alle Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen. Die Pharmakovigilanz soll bisher unbekannte Nebenwirkungen erfassen und einen Anstieg in der Schwere und Frequenz bekannter Reaktionen erkennen.

Alle Tierärzte sind entsprechend § 30 Abs. 3 der Tierimpfstoff-Verordnung und nach den Berufsordnungen der Kammern zur Meldung von Nebenwirkungen ver-

1) Paul-Ehrlich-Institut, 63207 Langen

2) Hessisches Ministerium für Umwelt, ländlichen Raum und Verbraucherschutz, Mainzer Straße 80, 65189 Wiesbaden

\*) 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.

pflichtet. Bei der Ausgabe der Impfstoffe an die Impftierärzte wurde auf diese Meldepflichtung hingewiesen. Entsprechende Vordrucke, die an die zuständige Bundesoberbehörde weiterzuleiten sind, wurden verteilt.

Impfstoffe unterliegen aufgrund ihrer Herstellung und Zusammensetzung stets gewissen biologischen Schwankungen. Bei den noch nicht zugelassenen Impfstoffen gegen die Blauzungkrankheit ist die Pharmakovigilanz daher von besonderer Bedeutung. Eine schnelle Meldung ist hier von besonderer Wichtigkeit.

Die Pharmakovigilanz ist dabei nicht auf die klinische Sicherheit im Zusammenhang mit der empfohlenen Anwendung laut Gebrauchsanweisung beschränkt, sondern sie schließt auch Informationen ein, die sich auf folgende Fälle beziehen:

- **Reaktionen bei Menschen** im Zusammenhang mit der Anwendung von Impfstoffen (z.B. Selbstinjektionen)
- **Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit** des Impfstoffs (z.B. klinische Erkrankung trotz ordnungsgemäß durchgeführter Impfung)
- **Nicht bestimmungsgemäße Anwendung** (Beobachtungen von Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Anwendung entgegen den Angaben in der Gebrauchsinformation, z.B. nicht zugelassene Applikationsform, oder Impfung einer nicht aufgeführte Tierart)

Die Meldungen zu immunologischen Tierarzneimitteln sollten direkt an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gesendet werden. Auch die anderen in das Pharmakovigilanzsystem eingebundenen Behörden (BVL, BTK, FLI) nehmen die Meldungen entgegen und leiten diese umgehend weiter. Mittlerweile ist auch die elektronische Meldung möglich. Unter <http://www.vet-uaw.de> findet man ein elektronisches Meldeformular, das die Meldung über eine gesicherte Verbindung direkt zur Zulassungsbehörde weiterleitet. Alle Meldungen werden vertraulich behandelt und bei Bedarf nur in anonymisierter Form ausgewertet oder weitergegeben.

Ferner nehmen auch die pharmazeutischen Unternehmer die Meldungen entgegen. Sie müssen ein System unterhalten, mit dem alle Informationen über vermutete unerwünschte Reaktionen, die den Mitarbeitern des pharmazeutischen Unternehmens, auch den Außendienst-Mitarbeitern, gemeldet werden, erfasst und eingeordnet werden. Schwerwiegende vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (dazu gehören insbesondere Todesfälle und Aborte) müssen innerhalb von 15 Kalendertagen an die zuständige Behörde weitergeleitet werden.

Der Impftierarzt wird auf dem Fragebogen nach seiner Einschätzung gefragt, ob er die beobachtete Wirkung auf das Arzneimittel zurückführt (ja/nein-Antwort). Die zuständige Behörde und der PU berücksichtigen darüber hinaus bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs noch folgende Faktoren:

1. Zeitlicher Zusammenhang oder Zusammenhang in Bezug auf anatomische Stellen.
2. Pharmakologische und immunologische Erklärung, bisherige Erkenntnisse zum Präparat.
3. Auftreten von charakteristischen klinischen oder pathologischen Anzeichen.
4. Ausschluss anderer Ursachen.
5. Vollständigkeit und Zuverlässigkeit der Daten in den Fallbeschreibungen.

Ursache	Vorkommen	%
<b>Genetisch (Chromosomendefekte)</b>	<b>Oft</b>	<b>30-60</b>
<b>Infektionen</b>	<b>Oft</b>	<b>30-60</b>
<b>Subfertilität</b>	<b>Selten</b>	<b>10</b>
<b>Mehrlinge</b>	<b>Selten</b>	<b>5-10</b>
<b>Fütterung</b>	<b>Selten</b>	<b>5</b>
<b>Fieber</b>	<b>Selten</b>	<b>5</b>
<b>Zervixinsuffizienz</b>	<b>sehr selten</b>	<b>?</b>
<b>Plazentablutung</b>	<b>sehr selten</b>	<b>?</b>
<b>Vakzinationen</b>	<b>sehr selten</b>	<b>?</b>
<b>Operationen, Streß</b>	<b>sehr selten</b>	<b>?</b>
<b>Besamung von bereits tragenden Tieren</b>	<b>sehr selten</b>	<b>?</b>

**Tabelle 1:** Abortursachen beim Rind und ihre Häufigkeiten  
nach de Kruijff et al. (1998)

### Meldungen zu Impfschäden nach dem Tierseuchenrecht

Bei Auftreten von Impfschäden hat der Impftierarzt zudem die Verpflichtung unverzüglich die zuständige Veterinärbehörde zu informieren. Bei Schadensfällen können Entschädigungsanträge gestellt werden, wenn unmittelbar bei der Impfung bei einem Tier lebensbedrohliche Schäden auftreten und das Tier daran verendet bzw. deshalb getötet werden muss (z.B. Schockreaktionen; schwere Verletzungen). Voraussetzung ist, dass bei einer amtlichen Untersuchung der verendeten Tiere bzw. der Feten keine andere Krankheit festgestellt wird. Ein tierärztliches Gutachten ist in jedem Fall erforderlich.

Die Tierseuchenkassen (TSK) können ferner Beihilfen gewähren bei Schäden durch Tierverluste (z.B. beim Auftreten von Aborten), bei denen keine Entschädigung gewährt wird. Unter Beihilfe werden Leistungen der Tierseuchenkasse verstanden, die nicht auf gesetzlicher Verpflichtung gemäß Tierseuchengesetz beruhen. Auch für die Beihilfegewährung ist u.a. die Bestätigung der Krankheit durch Untersuchungsbefunde oder ein tierärztliches Gutachten Voraussetzung.

Allerdings sind die Bestimmungen der einzelnen TSKs bezüglich auftretender Aborte unterschiedlich. In einigen Bundesländern sind überhaupt keine Beihilferegungen vorgesehen. Bei anderen TSKs sind Entschädigungs- oder Beihilfeanträge möglich, sofern Aborte und Totgeburten bis zu 14 Tage nach der Impfung auftraten.

### Unterschiedliche Regelungen für Pharmakovigilanz und Entschädigungs-/Beihilfeanträge

Bei der Beurteilung von Impfschäden ist bezüglich der Pharmakovigilanz zu beachten, dass nur die Reaktionen, die ursächlich mit der Impfstoffapplikation zusammenhängen, bewertet werden. Typischerweise sind dies bei inaktivierten Impfstoffen Lokalreaktionen und leichte systemische Reaktionen. Schäden, die durch den Impfstoff entstanden sind, wie beispielsweise Vorfälle beim Zusammenreiben oder Schreckreaktionen, gehören in der Regel nicht dazu. Allerdings ist diese Trennlinie nicht immer scharf zu ziehen. Anlass für das Auftreten von Impfabzessen kann z.B. sowohl der Impfstoff selber

(bedingt durch das Adjuvans oder eine Kontamination im Impfstoff), als auch der Impfstoff (kontaminierte Nadel oder Einbringen von Hautkeimen) sein. Da schon der Verdacht einer schädlichen Wirkung gemeldet werden soll, sind diese Fälle bei der Pharmakovigilanz mit einzubeziehen. Die Untersuchung von angebrochenen Impfstoffbehältern und original verschlossenen Proben kann hier gegebenenfalls zur Klärung beitragen.

Schwierig wird die Abgrenzung mitunter bei Reaktionen, die in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftreten, aber nicht in das Profil der zu erwartenden Nebenwirkungen passen. Dies betrifft vor allem auf die nach der Impfung von Rindern berichteten Auswirkungen auf die Trächtigkeit und spontane Todesfälle zu.

## Aborte und spontane Todesfälle

Die Massenimpfung gegen die Blauzungenkrankheit ist für die Landwirte ein sehr markantes Ereignis, so dass zeitnah auftretende Krankheitsbilder oft in einen Zusammenhang zur Impfung gebracht werden. Fest steht, dass eine hohe Anzahl von Aborten und Totgeburten im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gemeldet werden. Der weitaus größte Teil ist aufgrund mangelnder Angaben jedoch nicht qualifiziert zu beurteilen. Ob durch die bestehenden Beihilfe- und Entschädigungsregelungen Impfwischenfälle besonders häufig gemeldet werden, ist schwierig zu beurteilen. Aus Bundesländern mit Beihilfe-regelungen gehen aber deutlich mehr Meldungen ein.

Abortfälle, die nach der Impfung mit inaktivierten Impfstoffen auftreten, sind eigentlich sehr seltene Ereignisse. Als Pharmakovigilanzmeldungen gingen sie in den letzten Jahren bei inaktivierten Rinderimpfstoffen nur sehr vereinzelt ein.

In diese Gruppe fallen bezeichnenderweise auch die

Muttertierimpfstoffe, deren Einsatzbereich gerade die hochträchtigen Muttertiere sind. Die in der Impfkampagne 2008 eingesetzten BTV-8 Impfstoffe wurden vor ihrem Einsatz in einem großangelegten Feldversuch an Rindern und Schafen geprüft. Dabei sind weder impfstoffbedingte Aborte noch Todesfälle aufgetreten (Gethmann 2008).

Andererseits ist zu bedenken, dass der Stress der Massenimpfung und damit einhergehende Belastungen der Muttertiere durch Traumen (z.B. durch Stöße, Ausrutschen), Erschrecken oder auch klimatische Einflüsse (z.T. extreme Sommerhitze) ebenso als Abortursache in Frage kommen. Der alleinige zeitliche Zusammenhang eines Abortfalles zur Impfung reicht also keinesfalls aus, um auf eine mögliche impfstoffbedingte Nebenwirkung zu schließen. Hierfür müssten entweder weitere Anhaltspunkte klinischer Art (deutliche Fieberreaktion oder ein allergisches Geschehen wie Urtikaria, Ödeme, etc.) oder umfangreiche Untersuchungsbefunde von Fötus und Eihäuten vorliegen, die die gängigen Abortursachen infektiöser Natur und Missbildungen ausschließen.

Aborte und Totgeburten treten beim Rind in mindestens 2% aller Trächtigkeiten auf (Bostedt, 1990). Eine Abortrate bis zu 5% wird als „normal“ hingenommen (Ahlers und Grunert, 1997). Bei Zwillingsträchtigkeiten ist die Abortrate ohnehin erhöht (Norton and Campbell, 1990). Abortursachen sind sehr vielfältig und oft auch nicht-infektiöser Natur (s. Tabelle 1) (Bostedt 1990, Ahlers und Grunert, 1997). Bei ei-

nem Großteil von Aborten bleibt die Ursache trotz umfangreicher Untersuchungen letztlich unklar (> 60 %, Übersicht bei Norton and Campbell, 1990).

Auch Impfungen werden von einigen Autoren bei den nicht-infektiösen Ursachen mit aufgeführt (Bostedt, 1990; Straub, 1982). Ihr Anteil ist jedoch übereinstimmend gering und weitere Ausführungen hierzu fehlen. Ahlers und Grunert (1997) listen Impfungen unter den nicht-infektiösen Ursachen als eine Form von Streß auf. Dennoch kommt die Frage, ob Vakzinationen ein Verkalben bei Rindern auszulösen vermögen, mit jeder flächendeckenden Impfkampagne erneut auf.

Mit Sicherheit ...	(ca. 100 %)
Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ...	(ca. 95 %)
Mit hoher Wahrscheinlichkeit ...	(ca. 80 %)
Wahrscheinlich ...	(60 - 70 %)
Verdacht auf ...	(ca. 60 %)
Das Zutreffen von ... ist möglich	(ca. 50 %)
Das Zutreffen von ... ist nicht auszuschließen	(20 - 30 %)

**Tabelle 2:** Grad der Wahrscheinlichkeit des zu beurteilenden Sachverhalts (nach Köhler, 1983)

Bei der MKS-Impfung, die vor fast 20 Jahren als Massenimpfung unter ähnlichen Bedingungen wie die BTV-Impfung stattfand, wurde über gehäufte Aborte berichtet (Baljer und Mayr, 1971; Lorenz und Straub, 1973). Da die Aborte bei der MKS-Impfung offenbar verstärkt bei Wiederholungsimpfungen auftraten, haben Lorenz und Straub (1973) sowie Baljer und Mayr (1971) allergische Reaktionen als Ursache vermutet. Grunert und Mitarbeiter sind dieser Frage experimentell nachgegangen und haben eine Gruppe von Muttertieren, die nach der MKS-Impfung abortierten, gezielt beobachtet und ausführlich untersucht. Bei der erneuten Impfung während der folgenden Trächtigkeit, konnten bei den Tieren aber weder Aborte beobachtet, noch Hinweise auf ein allergisches Geschehen gefunden werden (Ahlers et al. 1985). Heuwieser (1986) zieht aus den Ergebnissen den Schluß, dass die MKS-Schutzimpfung eine gewisse Stresssituation herbeiführen kann. Allerdings dürften die Aborte nach seiner Meinung allein durch die Impfbelastung kaum hervorgerufen werden. Die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang zwischen allergischen Reaktionen und Verkalbungen ist letztlich immer noch nicht geklärt. Dies könnte bei den anstehenden BTV 8-Wiederholungsimpfungen trächtiger Tiere im kommenden Frühjahr erneut eine Rolle spielen. Alle Fälle von Aborten und Totgeburten, die ohne andere erkennbare Krankheitsursache mit Fieber und/oder Zeichen eines allergischen Geschehens

(z.B. Urtikaria, Ödeme) einhergehen, sollten daher gemeldet werden.

Ähnlich ist die Situation bei spontanen Todesfällen. Sofern der Impftierarzt nicht mehr anwesend ist, um die Symptomatik zu dokumentieren und klinisch als wahrscheinliche Impfreaktion (z.B. anaphylaktischer Schock) zu bewerten, sollte stets eine Sektion durchgeführt werden. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass sich dann oft andere, nicht impfstoffbedingte Ursachen finden lassen (z.B. schwere Herzerkrankungen), die nicht durch den Impfstoff oder Impfkakt ursächlich bedingt sind, deren akutes Auftreten aber durchaus durch den Stress des Impfaktes ausgelöst oder begünstigt worden sein kann.

Meldungen, bei denen der Tierhalter einen Zusammenhang zur Impfung vermutet, sollte deshalb von dem Impftierarzt stets gewissenhaft geprüft werden. Als Orientierung zur Beurteilung des Grades der Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs bei tierärztlichen Gutachten sei auf den Beitrag von Köhler (1983) verwiesen (s. Tabelle 2).

Sollte das Ereignis möglicherweise durch eine unerwünschte Impfstoffwirkung oder durch den Impfkakt ausgelöst sein, ist eine aussagekräftige Beschreibung der klinischen Zeichen erforderlich oder es sollten Labor- und Sektionsbefunde beigefügt werden, die das Vorliegen anderer Ursachen so weit als möglich ausschließen.

Das Nebeneinander verschiedener Erfassungsbögen für die Pharmakovigilanz und für die Tierseuchenkassen hat in der Praxis offensichtlich dazu geführt, dass sehr viele Impftierärzte die Pharmakovigilanzformulare nicht direkt an das PEI bzw. FLI sondern nur an die Veterinärverwaltung weitergeleitet haben. Dadurch ist ein Großteil der Meldungen nur verzögert eingegangen. Die sehr unterschiedliche Meldefrequenz aus den einzelnen Bundesländern lässt auch vermuten, dass noch zahlreiche Meldungen ausstehen (Stand 31.10.2008).

### Literatur bei den Verfassern

#### Anschrift der Verfasser:

Dr. Klaus Cußler  
Paul Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen

Dr. Thomas Fröhlich  
Hessisches Ministerium für Umwelt,  
ländlichen Raum und Verbraucherschutz  
Referatsleiter V 3  
Mainzer Straße 80  
65189 Wiesbaden