

Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe

Zur Statistik der im Jahr 2006 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann, Alexander Mergel und Klaus Cußler

Im Rahmen des nationalen Pharmakovigilanzsystems werden im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Applikation von immunologischen Tierarzneimitteln (Impfstoffe, Seren oder Immunomodulatoren) beim Tier analysiert und archiviert. Dazu gehören ebenso Verdachtsmeldungen über eine unzureichende Wirksamkeit sowie Meldungen über Reaktionen beim Menschen, meist infolge einer versehentlichen Applikation. Über die pharmazeutischen Tierarzneimittel berichtet das Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gesondert.

Allgemeines zu den Meldungen

Für das Jahr 2006 erreichten uns insgesamt 388 Berichte, wobei die Mehrzahl der Meldungen vom Zulassungsinhaber (329) oder direkt vom Tierarzt (43) an das PEI übermittelt wurde. Weitere Meldequellen waren die Bundestierärztekammer (3), die Tierbesitzer (8) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit zwei übermittelten Meldungen. Zwei Berichte über eine versehentliche Selbstinjektion mit Tierimpfstoffen teilten uns die behandelnden Ärzte direkt mit.

Die Gesamtzahl der Meldungen überschreitet mit 388 Berichten das langjährige Mittel

von 344. Die Aufschlüsselung auf die Tierarten (Tabelle 1) ergibt folgendes Bild: Der Anstieg der Meldungen beim Hund lag bei 23 Prozent, beim Pferd bei 44 Prozent und beim Rind bei 20 Prozent über dem langjährigen Mittel. Beim Schwein ist ein Rückgang um 15 Prozent zu verzeichnen. Die Zahl der Meldungen bei Katze und Kaninchen liegt praktisch auf dem Niveau des langjährigen Mittels. Weiterhin gab es je drei Meldungen zum Schaf, zwei Meldungen zu Taubenimpfstoffen und zwei zu Nerzimpfstoffen. In sechs Fällen wurde über eine versehentliche Selbstinjektion von Menschen mit Tierimpfstoffen berichtet. Die Zahl der durchschnittlich betroffenen Tiere je Meldung (Tabelle 2) lag bei landwirtschaftlichen Nutztieren naturgemäß höher als bei den Heimtieren und Pferden.

Bei Aufgliederung der eingegangenen Meldungen (Tabelle 3) nach Impfantigen (Viren, Bakterien, Pilze) bzw. der Art des immunologischen Arzneimittels (lebend, inaktiviert, kombiniert, Serum, Interferon) dominieren die Kombinations- oder Virusimpfstoffe, was zweifellos ihrem Anteil am Arzneimittelmarkt entspricht.

Die Aufgliederung der UAW-Meldungen hinsichtlich der klinischen Symptome zeigt, dass lokale Reaktionen am Injektionsort bei

den Tierarten offenbar in unterschiedlichem Ausmaß auftreten. Wie in den Vorjahren ist der Anteil lokaler Reaktionen beim Pferd mit 57 Prozent (Vorjahr: 56 Prozent) besonders hoch. Bei Hund und Katze gibt es hier erhebliche Schwankungen: Katze 2006 mit 12 Prozent lokalen Reaktionen (Vorjahr: 20 Prozent); Hund in 2006 mit 22 Prozent lokalen Reaktionen (Vorjahr: sechs Prozent). In der Gruppe der landwirtschaftlichen Nutztiere zeigt sich beim Schwein mit 9 Prozent im Vergleich zu den Vorjahren (2005: 19 Prozent; 2004: 22 Prozent) ein deutlicher Rückgang. Beim Rind ist der Anteil gemeldeter lokaler Reaktionen mit einem Prozent (Vorjahr: sechs Prozent) noch einmal zurückgegangen.

Die Analyse von „Verdachtsfällen auf mangelnde erwartete Wirksamkeit“ bekommt einen zunehmenden Stellenwert im Rahmen der so genannten „Postmarketing Surveillance“. Solche Berichte über eine klinisch manifeste Infektion nach der Impfung lassen sich letztendlich nur korrekt beurteilen, wenn es im Feld gelungen ist, den entsprechenden Erreger zu identifizieren. Die meisten Impfstoffe bewirken nur einen „relativen Schutz“, dessen Umfang in der Gebrauchsinformation beschrieben wird. Daher ist immer dann mit „Impfdurchbrüchen“ zu rechnen, wenn es bei

Tabelle 1: Anzahl der im PEI seit 1998 eingegangenen Meldungen je Tierart

	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Schaf	Kaninchen	Huhn	Taube	sonstige
1998	108	44	34	46	64	4	35	1	2	0
1999	116	106	54	68	37	7	15	4	6	3
2000	89	80	80	42	37	2	13	7	2	0
2001	78	93	50	58	39	5	16	2	5	1
2002	74	55	32	54	40	6	9	1	5	0
2003	64	50	28	64	76	2	19	0	4	1
2004	80	67	40	55	59	4	14	0	2	9
2005	77	90	39	44	59	0	14	0	1	17

Tabelle 2: Anzahl der jeweils betroffenen Tiere je Meldung

Tierart	Anzahl der Meldungen	betroffene Tiere je Meldung	Todesfälle je Meldung
Hund	109	1,9	0,12
Katze	73	2,1	0,23
Pferd	68	4,9	0,06
Rind	67	6,5	0,76
Schwein	43	71,6	2,91
Kaninchen	15	42,9	9,27

geringer Impfdichte oder bei hoher Tierkonzentration zu einem gesteigerten Infektionsdruck kommt. Bei Impfungen in der Inkubationsphase oder bei fehlender Übereinstimmung von Serovar oder Genotyp im Impfstoff mit dem Erreger des Infektionsgeschehens wird häufig ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit geäußert. In dieser Kategorie werden letztendlich auch Beanstandungen wegen unzureichender Antikörperbildung gelistet (z. B. nach Tollwutimpfung). „Sonstige Meldungen“ betreffen Qualitätsmängel inklusive Aussehen des Impfstoffes oder die Beschaffenheit des Behältnisses.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Hund

Unter den 109 gemeldeten Fällen sind anhand der Symptomatik (Pruritus, Kopfschwellung und Ausschläge, häufig auch in Verbindung mit Magen-Darm-Störungen) mindestens 56 Meldungen einem allergischen Geschehen zuzuordnen. Dabei gibt es sehr unterschiedliche Schweregrade: Meist wird über eine Ödembildung im Kopfbereich und Pruritus berichtet. In 15 Fällen kam es allerdings zu einem schweren lebensbedrohlichen Schockgeschehen. Auch dann, wenn nach der Impfung über Erbrechen oder Durchfall berichtet wurde, ist eine allergische Genese infolge Aktivierung der Mukosa-Mastzellen im Magen-Darm-Trakt zu vermuten. Ein eher seltenes Bild der Impfreaktion beim Hund ist der gestörte Bewegungsablauf, teils begleitet von zentralnervösen Beeinträchtigungen inklusive Sehstörungen. Möglicherweise sind diese Symptome durch temporäre Immunkomplexablagerungen bedingt. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Abszesse oder lokale Schmerzhaftigkeit wurden beim Hund in 2006 bei 24 Fällen gemeldet. Das entspricht

Tabelle 3: Meldungen 2006 aufgeteilt nach Impfantigen, Impfstofftyp und Art der Beanstandung

	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Kaninchen
Impfantigen						
bakteriell	5	3	6	7	18	1
viral	40	46	44	25	16	14
kombiniert	63	20	13	19	8	
fungale	1		5	16		
Impfstofftyp						
lebend	24	12	9	25	11	10
inaktiviert	28	13	59	41	31	4
kombiniert	57	44		1		1
Serum		4			1	
Art der Beanstandung						
Nebenwirkung						
systemisch	69	48	26	54	33	3
lokal	24	9	39	1	4	4
Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit	10	3	1	6	3	7
Sonstiges	6	13	2	6	3	1

dem langjährigen Mittel. Unter den Beanstandungen über mangelhafte Wirksamkeit gab es beim Hund je zwei Meldungen zur Borreliose- und zur Parvovirusimpfung, sowie einen Fall zu Staupe. Zu den Beanstandungen über mangelhafte Wirksamkeit beim Hund gehören auch Meldungen, in denen trotz ordnungsgemäßer Tollwutimpfung ein virusneutralisierender Antikörpertiter von 0,5 IU/ml nicht erreicht wurde. Diese Fälle werden im Rahmen eines Projektes gesondert erfasst. Über die Ergebnisse wird separat berichtet. Geht man von etwa drei Millionen jährlich vorgenommenen Impfungen beim Hund aus, lässt sich bei 109 vorliegenden Meldungen mit insgesamt 207 betroffenen Tieren eine Inzidenz

von 0,0069 Prozent ermitteln. Demnach wird bei ca. 15 000 geimpften Hunden über eine unerwünschte Impfreaktion berichtet. Bei ca. 200 000 geimpften Tieren ist entsprechend mit einem Todesfall zu rechnen. Diese Zahlen belegen ein hohes Maß an Sicherheit, das bei der Impfstoffanwendung beim Hund heute vorliegt.

Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 73 Meldungen ein (Vorjahr: 90). Naturgemäß dominieren Meldungen zu Mehrfachimpfstoffen gegen feline Parvovirose und Caliciviren oft kombiniert mit Chlamydia- und Katzenleukämie-Antigenen.

Anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Immunsereen vom Pferd, liegen mit vier Fällen im langjährigen Mittel. Generell zeigen die Impfreaktionen bei der Katze ein variables klinisches Bild. Die 15 gemeldeten allergischen Reaktionen waren oft von Magen-Darm-Störungen oder Atembeschwerden begleitet. In vier Fällen ereignete sich unmittelbar nach der Impfung ein schwerer lebensbedrohlicher Schock. In weiteren 14 Fällen wurde eine Wesensveränderung oder eine ZNS-Störung berichtet. Zu lokalen Reaktionen am Injektionsort wie starke Schmerzhaftigkeit oder Abszessbildung wurde siebenmal berichtet. Um die Entwicklung von Fibrosarkomen an der Injektionsstelle genauer zu erfassen, wurde ein separater Fragebogen entworfen (s. DTBL 7/2006 S. 816). Über die Meldungen zum Fibrosarkom soll daher separat berichtet werden.

In drei Meldungen wurde der Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit geäußert. Darunter sind zwei Meldungen zur Impfung gegen Katzenleukose sowie eine Impfung gegen Infektionen mit *Bordetella bronchiseptica*.

Pferd

Im Berichtszeitraum erreichten uns 68 Meldungen (Vorjahr: 39) zum Pferd. Davon betreffen 46 Meldungen die Impfstoffgruppe gegen Equine Influenza oder EHV1 bzw. 4, teils in Kombination untereinander oder mit *Cl. tetani*. Weitere neun Meldungen gab es zu den Tollwutimpfstoffen. Das Meldegeschehen zu Vakzinen mit Trichophyton- oder Microsporum-Antigenen war mit fünf Fällen weiter rückläufig (Vorjahr: zwölf). Zu monovalenten Tetanusimpfstoffen erreichten uns drei Meldungen, drei weitere Meldungen betreffen einen neuen Druseimpfstoff. Bei den berichteten Symptomen stehen lokale Reaktionen am Injektionsort, gekennzeichnet durch Schmerzhaftigkeit oder Abszedierungen mit 39 Meldungen im Vordergrund. Unter den 13 gemeldeten „Störungen im Bewegungsapparat“ sind acht Meldungen mit lokalen Reaktionen am Injektionsort enthalten. Hier ist anzunehmen, dass die Bewegungseinschränkung von der schmerzhaften Lokalreaktion herrührt. Des Weiteren wird 17 Mal über eine Fieberreaktion berichtet, teils mit depressivem Verhalten. Unter den allergischen Reaktionen waren fünf lokal auf die Injektionsstelle begrenzt. Nach Tetanusimpfung gab es in zwei Fällen ein systemisches Schockgeschehen. Zur Impfung gegen Virusabort der Stuten erhielten wir eine Verdachtsmeldung auf mangelhafte Wirksamkeit.

Rind

Beim Rind registrierte das PEI mit 67 Meldungen einen Anstieg im Vergleich zu den Vorjahren (44 in 2005, 55 in 2004). Eine Aufschlüsselung der Zunahme auf die Impfstoffgruppen zeigt einen Anstieg der Meldungen bei Muttertierimpfungen (Rota/



Corona/*E. coli*) auf elf Meldungen (Vorjahr: drei) wobei in acht Fällen Aborte auftraten. Nahezu unverändert ist das Meldeaufkommen bei Trichophytievakzinen mit 15 Fällen (Vorjahr: 14), die durch typische, oft lebensbedrohliche anaphylaktoide Symptome gekennzeichnet sind. Weiteren Meldungen mit anaphylaktoider Symptomatik sind bei den Virusvakzinen mit BVD- oder PI3-BRSV-Antigenen oder den BHV1-Markerimpfstoffen zu verzeichnen. Auch nach Pasteurellose-Vakzination gab es 2006 fünf Meldungen mit schwerem Schockgeschehen. Hinsichtlich der Symptomatik dominieren beim Rind die 21 Meldungen mit schweren allergischen Reaktionen und deutlicher Störung der Atmungs- und Herzfunktion. Diese Reaktionen gehen oft mit Tierverlusten einher.

Über lokale Reaktionen wird beim Rind sehr selten berichtet. Für 2006 lag uns dazu nur eine Meldung vor. Unter den Beanstandungen wegen mangelhafter Wirksamkeit sind zweimal Trichophytievakzinen, einmal BVD/MD und zweimal BRSV-Vakzinen aufgelistet.

Schwein

Mit 43 eingegangenen Fällen war das Meldegeschehen beim Schwein in 2006 rückläufig. In der Fallstatistik stehen 42 Meldungen zu anaphylaktoiden Reaktionen nach Mykoplasmenimpfung mit zahlreich verendeten Ferkeln oben an. Gefolgt von acht Fallberichten zu PRRS- Virus Vakzinen, wobei hier in drei Fällen über Abortgeschehen, Schockreaktionen oder ungeklärte Todesfälle berichtet wurde. Zu den Schweineinfluenza-Impfstoffen gab es drei Meldungen mit schweren Impfreaktionen teils mit Tierverlusten. Die Lokalreaktionen sind beim Schwein mit vier Berichten (Vorjahr: elf) in der Statistik rückläufig. Hier dürfte sich ausgewirkt haben, dass ein Öl-adjuvantierter Impfstoff, der in den Vorjahren zu Lokalreaktionen geführt hat, nicht mehr vertrieben wurde. Die berichteten Verdachtsfälle auf mangelhafte Wirksamkeit betreffen eine Vakzine gegen Circovirus Infektion, eine *E. coli*-Vakzine, sowie einen Kombiimpfstoff Rotlauf/Parvovirose.

Kaninchen

Zum Kaninchen erreichten uns in 2006 15 Meldungen (Vorjahr: 14). Elf Meldungen betreffen Myxomatoseimpfstoffe, teils kombiniert mit RHD. Darunter finden sich sechs Meldungen, in denen ein Verdacht über mangelhafte Wirksamkeit mitgeteilt wird. In weiteren fünf Fällen werden schwere, teils knotige Schwellungen am Ohr, rund um Augenlider sowie im Genitalbereich zwischen dem sechsten und elften Tag nach der Impfung berichtet. Die Befunde sprechen dafür, dass ein latentes Geschehen vorlag oder in die Inkubationsphase der Erkrankung „hineingeimpft“ wurde. Ein Sachverhalt, der im Übrigen auch in der Gebrauchsinformation der meisten Myxomatoseimpfstoffe geschildert ist. Leider gibt es beim Kaninchen häufiger Meldungen über „plötzliches Verenden am Folgetage“, die aufgrund unzureichender Angaben nicht näher zu beurteilen sind.

Geflügel

Zur Impfstoffanwendung beim Huhn erreichten uns 2006, wie schon in den Vorjahren, keine Meldungen. Bei den Tauben gab es zwei Meldungen nach der Impfung gegen Paramyxovirus-Infektion teils in Kombination mit Taubenpocken-Antigen. Einzelne Tiere zeigten unmittelbar nach der Impfung Krämpfe und zentralnervöse Störungen mit unkoordiniertem Flügelschlag. Die Tiere verendeten oder wurden vom Tierhalter getötet.

Nerz

Zu Nerzimpfstoffen erreichten uns in 2006 zwei Meldungen zu einem Kombinationsimpfstoff gegen Virusenteritis/Botulismus/Pseudomonas. Es wurde über Todesfälle infolge Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* berichtet. Da sich der aus dem Infektionsgeschehen isolierte *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm in mehreren Merkmalen vom Impfstamm unterscheidet, sollte neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen eine bestandsspezifische Vakzine zur Begrenzung des Infektionsgeschehens beitragen.

Schaf

Zu Schafimpfstoffen erreichten uns in 2006 drei Meldungen. Mitteilenswert sind zwei Fälle nach Vakzination gegen Moderhinke. Hier wurde über starke lokale Reaktionen teils mit Abszessbildung und Lahmheit berichtet.

Mensch

Eine unfallbedingte, versehentliche Selbstinjektion der impfenden Personen ist leider nicht vollständig zu verhindern. *Solche Impfzwischenfälle unterliegen auch der Meldepflicht*. In 2006 erreichten uns dazu sechs Meldungen. In vier Fällen handelte es sich um Schweinimpfstoffe, in einem Falle um einen Pferderimpfstoff gegen Druse der intralabial appliziert wird sowie um einen Moderhinkeimpfstoff beim Schaf.

Wegen des besonderen Risikopotenzials von Impfstoffen auf Mineralölbasis wurde bereits ein Warnhinweis zum Vorgehen bei akzidentellen Injektionen in die Gebrauchsinformation der entsprechenden Tierarzneimittel aufgenommen. Es ist wichtig zu wissen, dass bei diesen Impfstoffen die Schmerzreaktion eventuell erst Stunden nach dem Injektionsunfall beginnt. Bedauerlicherweise führte das in einem Falle dazu, dass der betroffene Patient vom Arzt ohne Behandlung nach Hause geschickt wurde. Der verletzte Finger war am nächsten Tage schmerzhaft vereitert und musste umfassend chirurgisch versorgt werden. Zum o. g. Druse-Lebendimpfstoff ist zu vermerken, dass auch aus anderen Mitgliedsstaaten der EU Meldungen über starke entzündliche Reaktionen vorlagen. Entsprechend hat man auch hier einen Warnhinweis in die Gebrauchsinformation eingefügt.

Ausblick

Art und Umfang unerwünschter Arzneimittelwirkungen lassen sich im Zulassungsverfahren nicht vollständig erfassen. Der Einsatz unter Feldbedingungen offenbart häufig erst das eigentliche Risikopotential eines Impfstoffes. Der *systematischen Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen*, auch als

„*Postmarketing Surveillance*“ bezeichnet, kommt deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Mit der am 30. Oktober 2006 in Kraft gesetzten neuen Tierimpfstoffverordnung sind beispielsweise Hersteller von Tierimpfstoffen zur Erstellung von periodischen Sicherheitsberichten verpflichtet. Darin werden regelmäßig alle Nebenwirkungen umfassend an die Zulassungsbehörde weitergeleitet. Auf Initiative der europäischen Union wurde ein elektronisches Meldesystem zur Erfassung auch von Verdachtsfällen zu Arzneimittelnebenwirkungen aufgebaut (*EudraVigilance Veterinary*). Dieses erlaubt eine strukturierte und schnelle Weiterleitung der Informationen an die Europäische Arzneimittelagentur und die zuständigen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten. Seit September 2007 sind in Deutschland so genannte „*WEB Frontends*“ als online-Formulare freigeschaltet (www.vet-uaw.de). Damit können Tierärzte und Arzneimittelhersteller mit geringem Meldeaufkommen Meldungen über Nebenwirkungen auch online über das Internet an das PEI oder das BVL abgeben (s. DTBL. 9/2007 S. 1097). Diese Meldungen stehen damit sofort in einer internen Datenbank zur Analyse und späteren Archivierung zur Verfügung. Gleichzeitig erlaubt diese Datenbank den anonymisierten

Versand und den Empfang von Nebenwirkungsmeldungen aus dem EudraVigilance Veterinary-Datensystem der EMEA. Mit der Etablierung dieser Systeme ist innerhalb der EU eine wichtige technische Voraussetzung geschaffen, um bei kritischen Situationen zur Arzneimittelsicherheit innerhalb weniger Minuten die beteiligten EU- Mitgliedsländer zu informieren.

Dank an die Kolleginnen und Kollegen

An dieser Stelle sei den Kolleginnen und Kollegen für die Erstellung der Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen gedankt. Letztendlich wird erst durch Ihre aktive Mitarbeit die Überwachung der Sicherheit bei der Anwendung von Impfstoffen am Tier gewährleistet.

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



Anzeige

HEEL