

# Unerwünschte Wirkungen nach Applikation immunologischer Arzneimittel beim Tier

## Zusammenfassung der 2003 eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann, Alexander Mergel und Klaus Cußler

Im Jahr 2003 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesamt für Sera und Impfstoffe, in Langen, 308 Meldungen zu unerwünschten Nebenreaktionen nach Applikation immunologischer Tierarzneimittel (Impfstoffe, Seren und Immunmodulatoren) aus Deutschland. Schlüsselt man diese auf die Meldequelle auf, stammen 265 Meldungen vom Zulassungsinhaber, 32 Meldungen direkt vom behandelnden Tierarzt, zehn Meldungen von der BTK sowie eine Meldung vom Tierbesitzer.

Nicht enthalten sind darin die Meldungen zu pharmazeutischen Tierarzneimitteln, zu denen das dafür zuständige Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gesondert berichtet.

### Allgemeines zu Anzahl und Inhalt

Die Zahl der Meldungen liegt mit 308 geringfügig unter der des fünfjährigen Mittelwertes von 345. Vergleicht man die Meldungen bei den einzelnen Tierarten, verzeichnen wir in 2003 bei Rind, Schwein und Kaninchen einen geringen Anstieg, während die Meldungen bei Hund, Katze und Pferd im Vergleich zu den Vorjahren etwas zurückgehen (Tab. 1).

Die Anzahl der jeweils betroffenen Tiere (Tab. 1) war bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schwein) je Meldung im Durchschnitt mit zwölf bzw. 21 Tieren geringer als in den Vorjahren. Bei individuell gehaltenen Heimtieren oder vorrangig im Freizeitsport genutzten Tieren (Hund, Katze, Pferd) waren wie in den Vorjahren durchschnittlich zwei bis vier Tiere je Meldung betroffen.

Eine Aufschlüsselung der eingegangenen Meldungen in Abhängigkeit vom Impfantigen (Viren, Bakterien, Parasiten, Pilze) oder der Art des Impfstoffes (lebend/inaktiviert/kombiniert oder Serum) ist in der Tabelle 2 vorgenommen. Der hohe Anteil von Kombinationsimpfstoffen, besonders beim Hund, reflektiert zunächst den Marktanteil und er-

laubt keine Aussage zu einem spezifischen Risikopotential solcher Kombiimpfstoffe.

Hinsichtlich der Symptomatik kann in dieser Zusammenfassung zunächst nur zwischen lokaler und systemischer Reaktionen unterteilt werden. Wie in den Vorjahren ist der Anteil lokaler Reaktionen beim Pferd mit 50 Prozent der eingegangenen Meldungen besonders hoch, gefolgt von Hund mit 31 Prozent und Katze mit 27 Prozent. Bei Rind und Schwein sind lokale Reaktionen mit 7 bzw. 10 Prozent eher selten.

Unter der Kategorie „Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit“ werden Berichte über ein klinisches Geschehen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammengefasst. In Einzelfällen kann ein hoher Infektionsdruck, Impfungen in der Inkubationsphase oder eine fehlende Übereinstimmung der Serotypen im Impfstoff mit den aktuellen Erregern im Feld tatsächlich solch ein Geschehen auslösen. Oft wird auch in „nicht impfwürdigen“ Beständen vakziniert. In Beständen mit komplexen Problemen der Tierhygiene sind die Effekte einer prophylaktischen Impfung allerdings begrenzt.

Unter der Kategorie „Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit“ sind ebenso die Beanstandungen wegen unzureichender Antikörperbildung erfasst.

Sonstige Meldungen betreffen u. a. Beanstandungen zur Beschaffenheit des Behältnisses. In seltenen Fällen wird allerdings auch der Verdacht auf Kontamination des Impfstoffes ausgesprochen, wenn nach einer Vakzination Impftiter gegen Antigene, die nicht (bewusst) verabreicht wurden, festgestellt werden.

### Meldungen zu den einzelnen Tierarten Hund

Zum Hund erreichten uns 64 Meldungen, was im Vergleich zu den Vorjahren einen leichten Rückgang darstellt.

Die klinische Symptomatik der Nebenwirkungsmeldungen betrifft neben Störungen im Allgemeinbefinden und im Bewegungsapparat vor allem allergische Reaktionen, die beispielsweise durch anaphylaktisches Schockgeschehen oder Kopfschwellung gekennzeichnet sind. Allerdings stützt sich die Diagnose nahezu ausschließlich auf die klinische Symptomatik und den zeitlich nahen Abstand zu einer Impfung.

Weiterhin werden Erbrechen und Koordinationsstörungen als impfbedingte Symptome beschrieben.

Die Beanstandungen zur mangelhaften Wirksamkeit sind sehr selten. 2003 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut nur eine Meldung wegen fehlenden Impftiters nach ordnungsgemäßer Tollwut-Impfung.

### Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 49 Meldungen ein. Auch hier ist ein geringfügiger Rückgang im Vergleich zu den Vorjahren zu verzeichnen.

Dabei dominieren Beanstandungen bei den Impfstoffen gegen felines Parvovirus, Caliciviren und Katzenleukämie. Meldungen zu Pilzimpfstoffen waren 2003 rückläufig. Einzelmeldungen zu anaphylaktoiden Reaktionen nach Gabe von Immunsereen (gewonnen vom Pferd) liegen im langjährigen Mittel.

Die klinischen Symptome von Nebenwirkungen bei der Katze sind sehr variabel. Berichtet werden vor allem Vomitus, Bewegungsstörungen und anaphylaktoide Reaktionen. Häufig werden Wesensveränderungen oder zentralnervöse Störungen nach der Impfung beobachtet. Meldungen zur Entwicklung eines Fibrosarkoms am Ort der Impfung als späte Nebenwirkung erreichen uns relativ selten. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur und auf Tagungen häufiger über die operative Entfernung von Fibrosarkomen berichtet, die sich an Vakzinationsstellen entwickelt haben.

### Pferd

In 2003 haben uns 28 Meldungen erreicht, was einen leichten Rückgang zu den 32 in 2002 gemeldeten Fällen bedeutet.

Die beteiligten Impfstoffe sind gegen equine Herpesviren, Influenza, Tollwut oder Hautpilze gerichtet. In 14 Fällen wurden starke lokale Reaktionen am Injektionsort mitgeteilt. Die 14 Fälle mit vorrangig systemischen Nebenwirkungen gehen mit Verände-

**Tabelle 1: Anzahl der im PEI eingegangenen Meldungen je Tierart im Jahresvergleich 1998 bis 2003**

Tierart	Anzahl der Meldungen		betroffene Tiere je Meldung		davon % Todesfälle	
	2003	Vorjahre*)	2003	Vorjahre*)	2003	Vorjahre*)
Katze	49	71	2,8	2,8	10	9
Hund	64	92	3,3	3,1	4	8
Pferd	28	50	3,2	3,6	2	3
Kaninchen	19	18	12,7	10,5	6	70
Rind	63	49	11,7	20,2	15	11
Schwein	76	43	20,7	34,9	4	10

\*) Mittelwert 1998–2002

**Tabelle 2: UAW Meldungen 2003 aufgeteilt nach Impfantigen, Impfstofftyp und Art der Beanstandung**

Impfantigen	Tierart/Spezies										
	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Schaf	Kaninchen	Huhn	Taube	Frettchen	Mensch
bakteriell	6	0	0	3	20	2	2	0	3	0	1
viral	10	43	15	36	30	0	17	1	1	0	0
kombiniert	47	0	8	12	26	0	0	0	0	1	0
fungal	1	3	4	10	0	0	0	0	0	0	0
parasitär	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Impfstofftyp</b>											
lebend	10	16	0	0	9	0	9	1	3	0	0
inaktiviert	10	14	27	26	67	2	6	0	1	1	1
kombiniert	44	16	0	35	0	0	4	0	0	0	0
Serum	0	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0
<b>Art der Beanstandung</b>											
Nebenwirkung											
systemisch	42	32	14	39	63	1	4	0	0	1	1
lokal	19	12	14	3	7	1	2	0	0	0	0
Verdacht											
unzureichende	1	3	0	3	1	0	10	0	0	0	0
Wirksamkeit											
Sonstiges	2	2	0	18	5	0	3	1	4	0	0
	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Schaf	Kaninchen	Huhn	Taube	Frettchen	Mensch

rungen des Allgemeinzustandes, begleitet von Fieber, Apathie oder auch anaphylaktoiden Erscheinungen einher. Nach Vakzination mit equinem Herpesvirus erreichten uns auch zwei Meldungen zu Aborten sowie zwei Meldungen, bei denen eine späterer Erblindung oder eine zentralnervöse Störungen mit der Impfung in Zusammenhang gebracht wurden. Ob eine Impfung tatsächlich eine Sehstörung auslösen kann, die letztendlich zur Erblindung führt, wird kontrovers diskutiert.

#### Rind

Beim Rind registrieren wir mit 63 Reports einen leichten Anstieg der Meldungen (der Fünfjahresdurchschnitt 1998 bis 2002 liegt bei 49).

Es dominieren Virusvakzinen mit BHV1-; IBR-; PI3- und BRSV-Antigenen. Beanstandungen zu Trichophytieimpfstoffen betreffen 15 Prozent der gemeldeten Fälle.

Die Symptomatik der Nebenwirkungen beim Rind deutet oft auf ein allergisches Geschehen hin. Da anaphylaktoide Reaktionen allerdings auch bei erstmals geimpften Kälbern auftreten, kann die Pathogenese dieser Impfreaktionen keineswegs auf eine klassische Typ I Allergie zurückgeführt werden. Vermehrt erreichten uns in 2003 Beschwerden wegen mangelhafter Wirksamkeit, wobei es oft um Bestände geht, die bei genauer Analyse der Situation keineswegs impfwürdig sind und grundsätzliche hygienische Probleme aufweisen.

Schwer zu erklären ist eine Meldung zum Auftreten von BHV1-Impftitern in einem Bestand nach einer zuvor erfolgten BVD-Impfung. Da eine Kontamination des Impfstoffes ausgeschlossen wurde, ist eine weitere Analyse der Ursachen angezeigt.

#### Schwein

Beim Schwein überschreitet die Anzahl der 76 eingegangenen Meldungen das Fünfjahresmittel um 75 Prozent. Ein kürzlich in Deutschland eingeführter Öl-Adjuvans-Impfstoff trägt sicher mit 21 Beanstandungen dazu bei. Bei den PRRSV-Impfstoffen gab es ebenso eine Zunahme von sechs auf 14 Reports. Eher vergleichbar zu den Vorjahren sind die 16 Meldungen nach Influenzaimpfung sowie 17 Berichte zu Nebenwirkungen nach Mykoplasmenimpfstoffen.

Ein typisches Symptom, das nach Mykoplasmenimpfung gemeldet wurde, sind anaphylaktoide Schockzustände, die teils mit schweren Tierverlusten einhergehen. Zur Ursache dieser Nebenwirkungen ist immer noch wenig bekannt. Ebenso gilt unsere besondere Aufmerksamkeit der Zunahme von Meldungen, in denen trotz regelmäßiger PRRSV-Impfung des Bestandes über ein schwer kontrollierbares Abortgeschehen berichtet wird.

#### Schaf

Zu Schafimpfstoffen erreichten uns 2003 lediglich zwei Meldungen. In einem Falle wurden nach Impfung „Knoten“ an der Impfstelle festgestellt. In einem weiteren Fall kam es nach der Impfung der Herde zu Störungen des Allgemeinzustandes, wobei ein Tier an einem Schock verendete.

#### Kaninchen

Von den 19 eingegangenen Meldungen geht es in neun Fällen um Beanstandungen wegen des Verdachts einer mangelhaften Wirksamkeit, da es trotz Impfung zu einer Myxomatose kam. Bei RHD ereignete sich ein entsprechender Fall.

Unter den lokalen Nebenwirkungsmeldungen gab es einen Fall mit Fibrombildung an der Impfstelle. Neben weiteren eher allergoiden Reaktionen wurden auch schwer abzuklärende Fälle wie „plötzliches Verenden nach Impfung“ gemeldet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit der vorausgehenden Impfung nicht herzustellen war.

#### Geflügel

Zur Impfstoffanwendung beim Huhn erreichte uns 2003 nur eine Meldung. Weitere vier Meldungen betrafen Taubenimpfstoffe. In den betreffenden Beständen gab es zum Zeitpunkt der Impfung teils massiven Infektionsdruck durch Trichomonaden und/oder Kokzidien. Die Impfung als wesentliche Ursache am klinischen Geschehen konnte ausgeschlossen werden.

#### Mensch

Für Reaktionen am Menschen nach versehentlicher Injektion mit Tierimpfstoffen besteht ebenfalls Meldepflicht. 2003 erreicht uns eine Meldung über eine versehentliche Selbstinjektion mit Moderhinke-Vakzine. Im betreffenden Falle wurde innerhalb von fünf Stunden im Krankenhaus eine Exzision vorgenommen, sodass lang anhaltende Schäden vermieden wurden. Wegen des Risikopotentials bei Impfstoffen auf Mineralölbasis wurde ein Warnhinweis zum Vorgehen bei akzidentellen Injektionen in die Gebrauchsinformation aller Tierarzneimittel aufgenommen.

#### Diskussion um vorgegebene Impfintervalle nötig

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen lassen sich trotz intensiver Labor- und klinischer Prüfungen im Zulassungsverfahren nicht im-

## Was ist eigentlich ...

Das **Paul-Ehrlich-Institut**, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, ist eine selbstständige Bundesoberbehörde. Wesentliche Aufgabe des Instituts ist die Überprüfung von Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit bestimmter biologischer Arzneimittel.

### Dazu gehören:

- Impfstoffe und Seren für Mensch und Tier
- Allergene
- Immunglobuline und monoklonale Antikörper
- Blutprodukte (inkl. rekombinante Blutprodukte)

### Wichtigste gesetzliche Aufgaben:

- Staatliche Zulassung und Chargenprüfung immunbiologischer und hämatologischer Arzneimittel, die in Deutschland in den Verkehr gebracht werden sollen
- Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit)
- Prüfungsbegleitende und experimentelle Forschung

### Schwerpunkte der bearbeiteten Forschungsinhalte:

- Sicherheit biologischer und biotechnologischer Arzneimittel
- Neue Prüfmethode, einschl. Ersatzmethoden zu Tierversuchen
- Pathogenese bei Prionenerkrankungen und Virusinfektionen
- Viraler Gentransfer und Zelltherapie
- Immunbiologie von Allergenen

### Weitere Verantwortungsbereiche:

- Risikoüberwachung von Arzneimitteln aus seinem Zuständigkeitsbereich
- Prüfung von Diagnostika (Tuberkuline, Nachweistests von humanen Krankheitserregern wie z. B. HIV und Hepatitis-Viren)
- Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Feldversuche mit immunologischen Tierarzneimitteln
- Mitwirkung bei der Zulassung sogenannter High-Tech-Arzneimittel im Rahmen von Zulassungsverfahren der EU
- Mitarbeit in internationalen Organisationen wie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder den Arzneimittel- und Tierarzneimittelausschüssen der Europäischen Union
- Wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung und anderer staatlicher Stellen

mer ausschließen. Bei selten auftretenden Reaktionen kann erst der Einsatz unter Feldbedingungen das Risikopotential eines Impfstoffes offenbaren. Bei Aufklärung der systemischen Impfkomplicationen wird deutlich, dass unser klassisches Verständnis zur Pathophysiologie für die Erklärung von Impfkomplicationen oft unzureichend ist. Dies gilt beispielsweise für anaphylaktoide Impfkomplicationen, die weder auf eine IgE-abhängige Typ I Allergie noch auf einen Endotoxinschock zurückzuführen sind.

Zunehmend müssen wir uns auch der Diskussionen stellen, ob von den vorgegebenen, meist jährlichen Impfindervallen, angesichts der heutigen Qualität der Impfstoffe abgewichen werden kann. Gesichertes Wissen zur Dauer der Immunität jenseits der Jahresgrenze, zumindest für die wichtigsten Impfkomponeenten, wäre dringend notwendig. Hinzu kommt, dass die individuelle Variabilität der Population bei der Immunitätsentwicklung besonders ausgeprägt ist. Konsequenterweise wird daher eine Änderung der

Impfindervalle ein intensiveres Beratungsgespräch und ggf. zusätzlichen Aufwand (z. B. zur Antikörperbestimmung) erfordern. Auf einen ausreichenden Impfschutz sollte auf keinen Fall verzichtet werden.

### Dank an die Kolleginnen und Kollegen

Abschließend wollen wir an dieser Stelle allen beteiligten Tierärztinnen und Tierärzten für ihre Mitarbeit bei der Erstellung der Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen danken. Sie leisten damit einen aktiven Beitrag im System der Arzneimittelsicherheit und tragen dazu bei, potentielle Risiken bei der Anwendung von Impfstoffen am Tier zu erkennen und zu minimieren.

### Anschrift für die Verfasser:

PD Dr. Andreas Hoffmann,  
Paul-Ehrlich-Institut,  
Bundesamt für Sera und Impfstoffe,  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen,  
Fax (06 10) 3 77 12 55, hofan@pei.de

## Pharmakovigilanz

### Beitrag für mehr Arzneimittelsicherheit

Der Begriff Pharmakovigilanz beschreibt die systematische Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen nach Anwendung von Arzneimitteln. Damit werden Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen, die man bei der Zulassung im Rahmen klinischer Prüfungen noch nicht feststellen konnte, nachvollziehbar dokumentiert. So besteht die Möglichkeit, frühzeitig gehäuft auftretende Ereignisse zu erkennen und ggf. Warnhinweise oder Anwendungsbeschränkungen auszusprechen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat unter Mitwirkung des Europäischen Verbandes der Tierarzneimittelhersteller (IFAH) und des Europäischen Tierärzterverbandes (FVE) Empfehlungen für die praktische Ausgestaltung der Pharmakovigilanz formuliert (EMA/CVMP/652/02): Beispielsweise soll den Tierärzten vor Ort ihre wachsende Verantwortung als aktiver Partner in Sachen Arzneimittelsicherheit deutlicher vermittelt werden. Zur Verbesserung der Informationswege wird die EMA europaweit ein einheitliches elektronisches Meldesystem aufbauen. Themen zur Pharmakovigilanz sollten vermehrt Gegenstand der Aus- und Weiterbildung sein. Besonderes Gewicht wird ebenso den jährlichen Reportagen der nationalen Zulassungsbehörden beigemessen.

### Ergebnisse bieten Hinweise für die Praxis

Die nebenstehend zusammengefassten Daten zu unerwünschten Reaktionen nach Applikation immunologischer Arzneimittel (Impfstoffen und Seren) aus Deutschland im Jahr 2003 zeigen aktuelle Besonderheiten, wie den Anstieg der Meldezahlen bei einzelnen Schweineimpfstoffen. Aus praktischer Sicht wird auf den Einsatz von Adrenalin als „Antidot“ bei Impfwischenfällen mit schwerer anaphylaktoider Symptomatik verwiesen. Die Dringlichkeit, nach versehentlicher Selbstinjektion mit ölhaltigen Impfstoffen sofort einen Arzt aufzusuchen, um Spätfolgen zu vermeiden, wird oft unterschätzt.