

Unerwünschte Wirkungen nach Applikation immunologischer Arzneimittel beim Tier

Zusammenfassung der im Jahr 2004 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann, Alexander Mergel und Klaus Cußler

An dieser Stelle wird berichtet über Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Applikation von Impfstoffen, Seren oder Immunmodulatoren beim Tier, die zum Jahr 2004 im Rahmen des UAW-Meldesystems im Paul-Ehrlich-Institut in Langen eingegangen sind. Über Meldungen zu pharmazeutischen Tierarzneimitteln wird das dafür zuständige Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gesondert informieren.

Allgemeines zu Anzahl und Inhalt

Von den 330 in 2004 eingegangenen Meldungen stammen 282 vom Zulassungsinhaber, 35 direkt vom behandelnden Tierarzt sowie eine Meldung vom Tierbesitzer. Weitere elf Berichte von Tierärzten wurden uns seitens der BTK übermittelt.

Die Zahl der Meldungen liegt mit 330 geringfügig unter dem langjährigen Mittelwert von 338. Vergleicht man die Meldungen zu den

einzelnen Tierarten, verzeichnen wir in 2004 bei Hund, Katze und Pferd einen geringen Anstieg im Vergleich zu den Vorjahren, während die Meldungen bei Rind, Schwein und Kaninchen etwas zurückgehen (s. Abb.).

Die Anzahl der jeweils betroffenen Tiere je Meldung (Tabelle 1) war bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind 20, Schwein 38, Schaf 41, Kaninchen 8) naturgemäß höher als bei den Heimtieren und Pferden (Hund 2, Katze 3, Pferd 5).

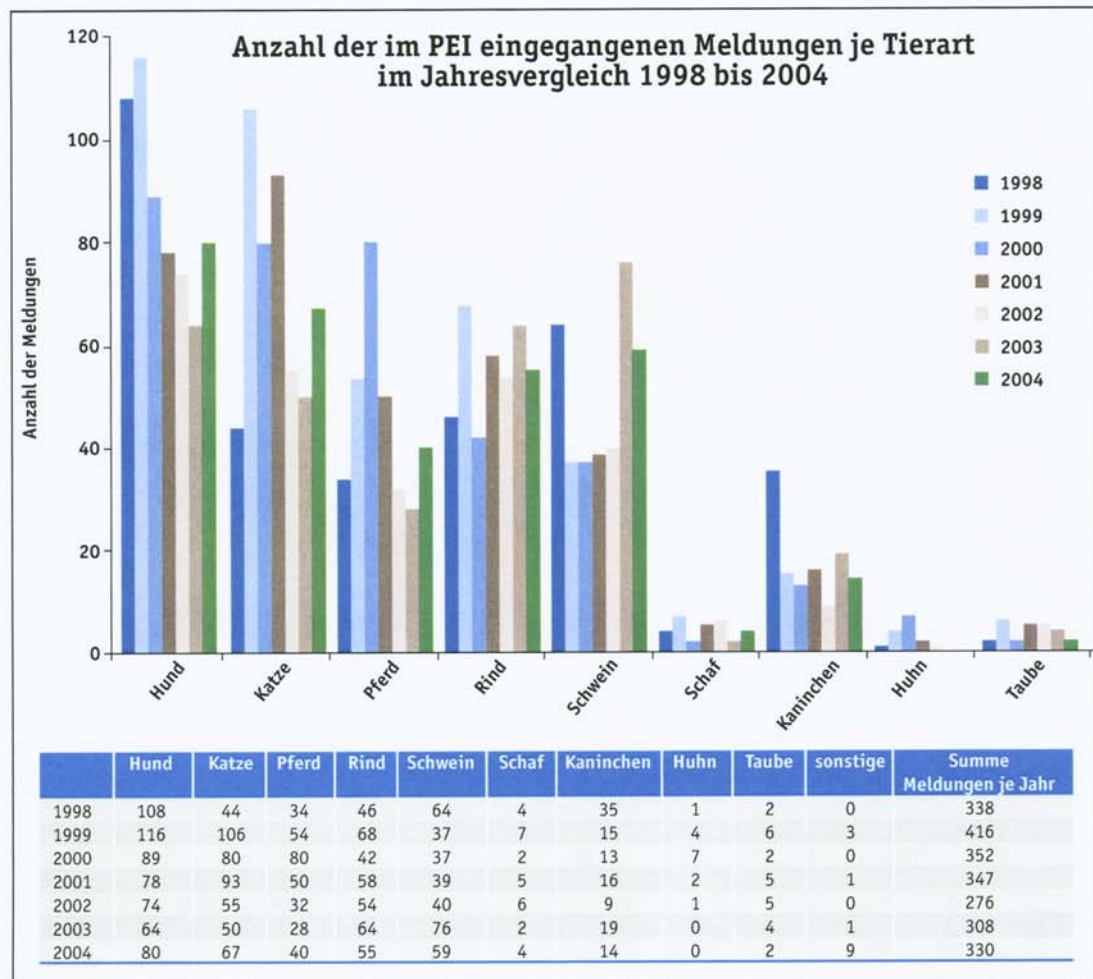


Tabelle 1: Anzahl der jeweils betroffenen Tiere je Meldung

Tierart	Anzahl der Meldungen	betroffene Tiere je Meldung	Todesfälle je Meldung
Hund	80	2	0,3
Katze	67	3	0,7
Pferd	40	5	0,1
Rind	55	20	1,2
Schwein	59	38	3,1
Kaninchen	14	8	4,1

Eine Aufschlüsselung der eingegangenen Meldungen nach *Impfantigen* (Viren, Bakterien, Pilze) oder der *Art des immunologischen Arzneimittels* (lebend, inaktiviert, kombiniert, Serum, Interferon) zeigt die **Tabelle 2**. Der hohe Anteil der Kombinationsimpfstoffe am Meldeaufkommen beim Hund ist zunächst auf deren bevorzugte Anwendung zurückzuführen und keineswegs als Hinweis für ein erhöhtes Risiko zu werten.

Hinsichtlich der *Symptomatik* wird in der Zusammenfassung zwischen lokaler und systemischer Reaktionen unterteilt. Wie in den Vorjahren ist der Anteil lokaler Reaktionen beim Pferd mit 47 Prozent der eingegangenen Meldungen besonders hoch, gefolgt von Hund mit 23 und Katze mit 16 Prozent. Beim Rind wird von lokalen Reaktionen mit 2 Prozent eher selten berichtet, während sich der Anteil beim Schwein mit 22 Prozent im Vergleich zum Vorjahr verdoppelt hat.

Unter der Kategorie „*Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit*“ werden Berichte über eine klinisch manifeste Infektion im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gegen den betreffenden Erreger zusammengefasst. Die-

se Fälle sind in aller Regel schwierig zu beurteilen, da außer der Impfstoffqualität noch viele Faktoren von Bedeutung sein können. Neben Abweichungen von der Gebrauchsinformation können auch ein hoher Infektionsdruck, Impfungen in der Inkubationsphase oder eine fehlende Übereinstimmung der Serotypen im Impfstoff mit den aktuellen Erregern als Ursache in Frage kommen. Bei komplexen Problemen der Tierhygiene sind die Effekte einer prophylaktischen Impfung ohnehin begrenzt. Unter der Kategorie „*Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit*“ werden ebenso Beanstandungen wegen unzureichender Antikörperbildung (z. B. nach Tollwutimpfung) erfasst.

„*Sonstige Meldungen*“ betreffen beispielsweise Qualitätsmängel, u. a. Aussehen des Impfstoffes oder die Beschaffenheit des Behältnisses. In seltenen Fällen geht es auch um den Verdacht auf Kontamination des Impfstoffes, wenn z. B. nach einer Vakzination Abszesse oder irreguläre Impftiter auftreten. Die in diesen Fällen eingeleiteten Laboruntersuchungen haben bisher keine Anhaltspunkte für Qualitätsmängel erbracht.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Hund

Zum Hund erreichten uns 80 Meldungen, was im Vergleich zu den Vorjahren einen leichten Anstieg darstellt. Die klinische Symptomatik der gemeldeten Nebenwirkungen betrifft Störungen im Allgemeinbefinden und im Bewegungsapparat sowie allergische Reaktionen unterschiedlichsten Schweregrades. Die Diagnose stützt sich ausschließlich auf die klinische Symptomatik und den zeitlichen Abstand zur Impfung. Ebenso werden Erbrechen und Koordinationsstörungen als impfbedingte Symptome beschrieben.

Über Beanstandungen zur mangelhaften Wirksamkeit erreichten uns 2004 acht Meldungen. Darunter vier Berichte über einen Impfdurchbruch nach Parvoimpfung bei Welpen. In drei Fällen war ersichtlich, dass die Impfung zu früh vorgenommen wurde (Hemmung durch maternale Antikörper). In einem weiteren Fall, wird berichtet, dass die Grundimmunisierung noch nicht abgeschlossen war. Weitere Verdachtsmeldungen wegen mangelhafter Wirksamkeit beziehen sich auf je einen Fall zu einem Borreliose-, Leptospirose-, Tollwut- und Staupeimpfstoff.

Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 67 (Vorjahr 49) Meldungen ein. Dabei dominieren Meldungen zu Impfstoffen gegen feline Parvovirose, Caliciviren und Katzenleukämie. Die Reaktionen bei Pilzimpfstoffen waren mit zwei Fällen weiter rückläufig. Wenige Einzelmeldungen zu anaphylaktoiden Reaktionen nach Gabe von Im-

Tabelle 2: Meldungen 2004 aufgeteilt nach Impfantigen, Impfstofftyp und Art der Beanstandung

	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Schaf	Kaninchen	Taube	Mensch
Impfantigen									
bakteriell	7	1	0	3	20	4	4	1	4
viral	9	42	19	25	18	0	10	1	1
kombiniert	61	14	12	12	21	0	0	0	1
fungale	1	2	9	15	0	0	0	0	0
Impfstofftyp									
lebend	8	21	0	26	13	1	3	1	1
inaktiviert	14	21	40	29	46	1	6	1	5
kombiniert	56	17	0	0	0	0	5	0	0
Serum	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Interferon	0	5	0	0	0	0	0	0	0
Art der Beanstandung									
Nebenwirkung									
systemisch	53	52	25	49	47	1	6	0	0
lokal	16	10	22	1	13	2	3	2	5
Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit	13	7	0	1	3	1	4	0	0
Sonstiges	5	0	1	5	6	1	3	0	1

munseren (gewonnen vom Pferd) liegen im langjährigen Mittel. Zu Immunmodulatoren und Interferon liegen insgesamt acht Meldungen vor.

Die klinischen Symptome von Nebenwirkungen bei der Katze sind besonders variabel. Berichtet werden Vomitus, Bewegungsstörungen und anaphylaktoide Reaktionen. Häufig wird auch über Wesensveränderungen und zentralnervöse Störungen nach der Impfung berichtet. Zur Entwicklung eines *Fibrosarkoms* an der Injektionsstelle erreichten uns 2004 nur drei Meldungen obwohl in der Literatur und auf Tagungen weitaus häufiger über dieses Phänomen berichtet wird. Die Besonderheiten dieser Erkrankung erfordern eine gründliche Recherche. Die Angaben im üblichen UAW-Meldebogen reichen hier nicht aus. *Deshalb wird sich zukünftig ein Forschungsprojekt des Paul-Ehrlich-Instituts dieser Aufgabe widmen.*

In sieben Meldungen bei der Katze wird vom Einsender ein Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit geäußert. In fünf Berichten geht es um Panleukopeniefälle, teils in Tierheimen, bei zwei Meldungen handelt es sich um persistente Infektionen mit *Mikrosporum Canis*.

Die Angaben sind leider häufig unvollständig.

Pferd

In 2004 haben uns 40 Meldungen erreicht, was einen leichten Anstieg zu 2003 mit 28 Berichten bedeutet. In der Meldestatistik sind die Impfstoffe gegen Influenza – teils in Kombination mit Tetanus oder EHV1 und 4 mit 24 Meldungen besonders häufig. Weitere Meldungen betreffen Vakzinen mit EHV 1 und 4 (n=4), Tollwut (n=3) oder Hautpilze (n=9). In 22 Fällen wurden starke lokale Reaktionen an Injektionsort mitgeteilt, in Einzelfällen entwickelte sich eine tief lokalisierte nekrotisierende Entzündung, die pathophysiologisch einer Arthus-Reaktion entspricht. 25 Meldungen berichten vorrangig über systemische Nebenwirkungen, wobei Veränderungen des Allgemeinzustandes, begleitet von Fieber, Apathie oder auch anaphylaktoiden Erscheinungen beschrieben werden.

Rind

Beim Rind registrieren wir mit 55 Berichten einen leichten Rückgang der Meldungen im Vergleich zum Vorjahr (63 Meldungen). Im Meldeaufkommen dominieren BHV 1-gE-Markerimpfstoffe sowie weitere Virusvakzinen wie BVD- oder PI3-BRSV-Impfstoffe. Beanstandungen zu Trichophytievakzinen betreffen 27 Prozent der gemeldeten Fälle (Vorjahr 15 Prozent). Die Symptomatik der Nebenwirkungen beim Rind spricht meist für ein allergisches Geschehen. Allerdings treten anaphylaktoide Reaktionen auch bei erstmals geimpften Kälbern auf. *Der pathophysiologi-*

sche Hintergrund kann daher nicht einer klassischen Typ I Allergie gleichgesetzt werden und bedarf weiterer Abklärung.

Schwein

Beim Schwein gab es mit 59 eingegangenen Meldungen einen leichten Rückgang im Vergleich zu 2003 (n=73). In der Meldestatistik steht das Schockgeschehen nach Mykoplasmenimpfung mit 132 (von 182) verendeten Ferkeln zahlenmäßig weit vorne. Hier gilt, wie bereits beim Kalb ausgeführt, dass ein komplexer pathophysiologischer Prozess vorliegt, der im Gegensatz zur Typ I Allergie keine Sensibilisierungsphase aufweist. Zu den PRRS-Virus Vakzinen gibt es 2004 14 Meldungen, wobei in acht Fällen ein Abortgeschehen berichtet wird. Die Abklärung dieser Fälle gestaltet sich sehr schwierig.

Die Lokalreaktionen haben beim Schwein mit 13 von 49 eingegangenen Meldungen einen relativ hohen Wert erreicht. Öladjuvans-Impfstoffe sind mit acht von 13 Beanstandungen offenbar besonders beteiligt.

Schaf

Zu Schafimpfstoffen erreichten uns 2004 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 Schockgeschehen verendete.

Kaninchen

Von den 14 eingegangenen Meldungen geht es in vier Fällen um den Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit, da es trotz Impfung zum Ausbruch von RHD bzw. einer Myxomatose kam. Die weiteren systemischen Nebenwirkungen stellen sich sehr heterogen dar. Es werden zentralnervöse Störungen, Augenaffektionen oder plötzliche Verendungen berichtet. Hinsichtlich der Kausalitätsbewertung kann der Zusammenhang mit der Impfung oft nicht belegt werden. Drei gemeldete Lokalreaktionen wie Fibrom- oder Knötchenbildung entsprechen in Umfang und Häufigkeit den in der Gebrauchsinformation aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle.

Geflügel

Zur Impfstoffanwendung beim Huhn erreichte uns 2004 keine Meldung. In zwei Meldungen zu Taubenimpfstoffen, wird über die Entstehung von Granulomen und Abszessen an der Injektionsstelle im Halsbereich berichtet. In einem dieser Fälle wurde zeitgleich ein zweiter Impfstoff injiziert.

Mensch

Für Reaktionen am Menschen nach versehentlicher Injektion mit Tierimpfstoffen besteht ebenfalls eine Meldepflicht. 2004 erreichten

uns dazu sechs Meldungen. Wegen des besonderen Risikopotentials von Impfstoffen auf Mineralölbasis wurde ein Warnhinweis zum Vorgehen bei akzidentellen Injektionen in die Gebrauchsinformation aller Tierarzneimittel aufgenommen. Typischerweise beginnt bei diesen Impfstoffen die Reaktion erst bis zu sechs Stunden nach dem Injektionsunfall. Die Dosis des Impfstoffes, die tatsächlich in die Haut gelangte, kann kaum abgeschätzt werden. Eine schnelle Einleitung ärztlicher Maßnahmen ist dringend anzuraten.

Zusammenfassung

Es ist zu betonen, dass moderne Impfstoffe sichere und wirksame Mittel darstellen, um unsere Tiere gegen schwere Infektionskrankheiten zu schützen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen lassen sich allerdings trotz intensiver Labor- und klinischer Prüfungen im Zulassungsverfahren nicht grundsätzlich ausschließen. Erst der Einsatz unter Feldbedingungen offenbart das Risikopotenzial eines Impfstoffes. Der Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen kommt deshalb eine große Bedeutung zu. Unser Wissen um die Ursache von Impfkomplicationen ist leider oft noch unvollständig, wie beispielsweise die unklare Pathophysiologie der anaphylaktoiden Reaktionen nach Erstimpfungen beim Ferkel und beim Kalb zeigt. Auf einen ausreichenden Impfschutz sollte auf keinen Fall verzichtet werden.

Dank an die Kolleginnen und Kollegen

An dieser Stelle sei den Kollegen für die Mitarbeit und die Erstellung der Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen gedankt. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag, um die Sicherheit bei der Anwendung von Impfstoffen am Tier zu erhöhen.

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 75, hofan@pei.de