

## Unerwünschte Wirkungen nach Applikation immunologischer Arzneimittel beim Tier

Zusammenfassung der im Jahr 2005 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen

von Andreas Hoffmann,  
Alexander Mergel und  
Klaus Cußler

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) analysiert und archiviert Meldungen über unerwartete und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Applikation von Impfstoffen, Seren oder Immunmodulatoren beim Tier. Dies schließt Meldungen über den Verdacht einer unzureichenden Wirksamkeit sowie Meldungen über eine versehentliche Selbstinjektion beim Menschen mit ein. An dieser Stelle berichtet das PEI über die jährlich eingegangenen Meldungen. Zu entsprechenden Meldungen bei pharmazeutischen Tierarzneimitteln informiert das dafür zuständige Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gesondert.

### Allgemeines zu den Meldungen

Im Berichtsjahr erreichten das PEI 341 Meldungen. Davon kamen 295 Berichte direkt vom Zulassungsinhaber, 33 Meldungen wurden vom behandelnden Tierarzt sowie drei vom Tierbesitzer übermittelt. Weitere zehn Meldungen von Tierärzten wurden uns über die Bundestierärztekammer zugeleitet. Die Gesamtzahl der Meldungen überschreitet mit 341 Berichten geringfügig das langjährige Mittel von 338.

Im Vergleich zu 2004 sehen wir bei den Tierarten Hund, Pferd, Schwein, Kaninchen ein nahezu gleich bleibendes Meldeaufkommen. Die Meldungen bei der Katze legten von 67 auf 90 zu. Beim Rind sank die Meldezahl von 55 auf 47. Zum Schaf und zum Huhn erreichten uns 2005 keine Meldungen. Des Weiteren gab es je eine Meldung zu Frettchen und Fuchs, drei Meldungen zum Nerz sowie zwölf Meldungen zum Menschen (Tabelle 1).

Die Anzahl der durchschnittlich betroffenen Tiere je Meldung (Tabelle 2) lag bei landwirtschaftlichen Nutztieren naturgemäß höher als bei den Heimtieren und Pferden.

Tabelle 2: Anzahl der jeweils betroffenen Tiere je Meldung

Tierart	Anzahl der Meldungen	betroffene Tiere je Meldung	Todesfälle je Meldung
Hund	77	1,4	0,2
Katze	90	1,7	0,3
Pferd	39	1,9	0,2
Rind	44	14,3	1,1
Schwein	59	51,1	3,2
Kaninchen	14	8,0	6,5

Tabelle 3: Meldungen 2005 aufgeteilt nach Impfantigen, Impfstofftyp und Art der Beanstandung

	Hund	Katze	Pferd	Rind	Schwein	Kaninchen
<b>Impfantigen</b>						
bakteriell	2	1	3	1	30	2
viral	28	52	16	15	21	12
kombiniert	45	32	8	12	8	
fungal	2	1	12	15		
<b>Impfstofftyp</b>						
lebend	26	15	5	15	13	6
inaktiviert	9	46	34	26	46	4
kombiniert	42	25		2		4
Serum		4		1		
<b>Art der Beanstandung</b>						
<b>Nebenwirkung</b>						
systemisch	69	68	21	38	44	4
lokal	5	18	22	3	11	3
<b>Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit</b>	5	4	3	2	2	7
<b>Sonstiges</b>	1	3		1	3	

Die summarische Zuordnung der eingegangenen Meldungen (Tabelle 3) nach Impfantigen (Viren, Bakterien, Pilze) bzw. der Art des immunologischen Arzneimittels (lebend, inaktiviert, kombiniert, Serum, Interferon) weist allgemein auf einen hohen Anteil von Kombinations- oder Virusimpfstoffen beim Meldeaufkommen hin. Beim Schwein ist allerdings der Anteil bakterieller Vakzinen am Meldegeschehen mit 30 Fällen am höchsten.

Hinsichtlich der Symptomatik wird in der Übersicht zwischen lokalen und systemischen Reaktionen unterschieden. Wie in den Vorjahren ist der Anteil lokaler Reaktionen beim Pferd mit 56 Prozent (Vorjahr 55 Prozent) der eingegangenen Meldungen besonders hoch.

Mit Abstand folgt die Katze mit 20 Prozent (Vorjahr 15 Prozent) während Lokalreaktionen beim Hund mit 6 Prozent deutlich geringer ausfielen (Vorjahr 20 Prozent). In der Gruppe der landwirtschaftlichen Nutztiere gibt es beim Schwein mit 19 Prozent im Vergleich zum Vorjahr (22 Prozent) einen geringen Rückgang; beim Rind ist der Anteil gemeldeter lokaler Reaktionen mit sechs Prozent deutlich niedriger.

Als „Verdacht auf mangelnde erwartete Wirksamkeit“ werden Berichte über eine klinisch manifeste Infektion nach der Impfung zusammengefasst. Diese Fälle lassen sich letztendlich nur korrekt beurteilen, wenn ein Erreger identifiziert wurde. Generell können

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



solche Fälle durch eine geminderte Qualität des Impfstoffes, durch Abweichungen von der Gebrauchsinformation, einen hohen Infektionsdruck, durch Impfungen in der Inkubationsphase oder eine fehlende Übereinstimmung von Serotyp oder Genotyp im Impfstoff mit den Erregern des Infektionsgeschehens bedingt sein. Unter der Kategorie „Verdacht auf mangelnde erwartete Wirksamkeit“ werden auch Beanstandungen wegen unzureichender Antikörperbildung (z. B. nach Tollwutimpfung) geführt.

„Sonstige Meldungen“ betreffen Qualitätsmängel inklusive Aussehen des Impfstoffes oder die Beschaffenheit des Behältnisses. Beim Auftreten von Abszessen wird gelegentlich der Verdacht auf eine bakterielle Kontamination des Impfstoffes geäußert. Die veranlassten Laboruntersuchungen konnten im Berichtsjahr jedoch in keinem Falle Anhaltspunkte für einen solchen Qualitätsmangel aufzeigen.

#### Meldungen zu den einzelnen Tierarten

##### Hund

90 Prozent der Meldungen stehen in Bezug zu Mehrkomponentenimpfstoffen, meist mit Staupe-, Parvo- und HCC-Antigen, teils ergänzt durch eine Tollwut- oder Leptospiren-Komponente. Zu monovalenten Impfstoffen erreichten uns acht Meldungen.

Die beobachteten Symptome weisen in 42 Fällen auf ein allergisches Geschehen unterschiedlicher Schweregrade hin. Charakteristische Symptome sind Pruritus, Kopfschwellung, Magen-Darm-Störungen und im Extremfall auch ein schweres Schockgeschehen. Zum durchaus typischen aber eher seltenen Bild der Nebenwirkung nach einer Impfung gehören 27 Meldungen, in denen über einen gestörten Bewegungsablauf und zentralnervöse Beeinträchtigungen teilweise inklusive Sehstörungen berichtet wird. Man geht davon aus, dass diese Symptomkomplexe durch temporäre Immunkomplexablagerungen bedingt sind. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie

Abszesse oder lokale Schmerzhaftigkeit wurden beim Hund in fünf Fällen gemeldet.

Da beim Hund von Seiten der Fachverbände eine Schätzung zur Zahl der jährlich vorgenommenen Impfungen mit etwa drei Millionen vorliegt, kann daraus eine generelle Inzidenz von Impfwischenfällen beim Hund ermittelt werden. Bei 77 vorliegenden Meldungen mit 104 betroffenen Tieren und 19 Todesfällen ergibt sich eine Inzidenz von ca. 0,03%. Demnach wird bei ca. 30 000 geimpften Hunden über eine unerwünschte Impfreaktion berichtet. Bei ca. 150 000 geimpften Tieren gäbe es einen Todesfall. Diese Zahlen belegen durchaus das hohe Maß an Sicherheit, das bei der Impfstoffanwendung beim Hund heute erreicht ist.

##### Katze

Zur Impfstoffanwendung bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 90 Meldungen ein. Dabei dominieren Meldungen zu Mehrfachimpfstoffen gegen feline Parvovirose und Caliciviren oft kombiniert mit Chlamydia- und Katzenleukämie-Antigen. Anaphylaktoide Reaktionen durch Immunsereen vom Pferd liegen mit vier Fällen im langjährigen Mittel. Zu Pilzimpfstoffen und zu Immunmodulatoren erreichte uns 2005 je eine Meldung.

Die klinischen Symptome von Nebenwirkungen sind bei der Katze besonders variabel. Typischerweise werden Vomitus, Bewegungsstörungen und anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Relativ häufig sind auch Schilderungen über eine Wesensveränderung und zentralnervöse Störungen nach der Impfung. In 13 Fällen wurde über lokale Reaktionen am Injektionsort wie starke Schmerzhaftigkeit oder Abszessbildung berichtet. Zur Entwicklung eines Fibrosarkoms an der Injektionsstelle erreichten uns fünf Berichte über das Pharmakovigilanzmeldesystem.

Da in Literatur und auf Tagungen durchaus häufiger über Fibrosarkome berichtet wird, hat man ein Forschungsprojekt am PEI initiiert, von dem weiterer Aufschluss über mög-

liche kausale Zusammenhänge zur Impfung erwartet wird (s. DTBL 7/2006 S. 816).

In vier Meldungen bei der Katze wird vom Einsender ein Verdacht auf mangelhafte Wirksamkeit geäußert. Darunter sind zwei Meldungen zur Katzenleukose, ein Panleukopeniefall sowie eine Beanstandung wegen zu geringem „Tollwut-Titer“ nach zweimaliger Impfung.

##### Pferd

Im Berichtszeitraum erreichten uns 39 Meldungen. Davon betreffen 24 Meldungen Impfstoffe gegen equine Influenza oder EHV1 bzw. 4, teils in Kombination untereinander oder mit *Cl. tetani*. Weitere zwölf Meldungen sind der Gruppe von Vakzinen mit Trichophyton- oder Microsporium-Antigenen zuzuordnen. Zu den Tetanus- und Tollwutimpfstoffen erreichten uns je zwei Meldungen, eine weitere Meldung betrifft den neuen Druseimpfstoff.

Unter den berichteten Symptomen stehen lokale Reaktionen am Injektionsort wie Schmerzhaftigkeit oder Abszedierungen mit 22 Meldungen im Vordergrund. Über Störungen am Bewegungsapparat wird in vier Fällen berichtet, in weiteren vier Fällen kam es zu vorübergehenden zentralnervösen Störungen, in einem Falle in Begleitung einer Sehstörung. Des Weiteren werden vier Fieberreaktionen mit depressivem Verhalten sowie vier lokale allergische Reaktionen mitgeteilt. Impfdurchbrüche nach der Impfung gegen Virusabort der Stuten wurden in drei Fällen vermutet.

##### Rind

Beim Rind registrierte das PEI mit 44 Berichten erneut einen leichten Rückgang der Meldungen im Vergleich zu den Vorjahren (55 in 2004, 63 Meldungen in 2003). Das Meldeaufkommen zu Trichophytievakzinen ist mit 15 Fällen, die durch typische anaphylaktoide Symptome gekennzeichnet sind, nahezu unverändert. Beanstandungen zu den BHV1-Markerimpfstoffen sind mit drei Fällen in 2005 im Vergleich zu 13 Berichten in 2004 rückläufig. Bei den Virusvakzinen wie BVD- oder PI3-BRSV- oder Kombiimpfstoffen wie den Rota/Corona/Coli-Vakzinen gibt es ein geringes Meldeaufkommen mit Fallzahlen unterhalb von zehn. Hinsichtlich der Symptomatik dominieren beim Rind systemische allergische Reaktionen mit deutlicher Störung der Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion, die auch als Todesursache bei Impfwischenfällen der Rinder dominieren.

##### Schwein

Mit 59 eingegangenen Fällen erscheint das Meldegeschehen beim Schwein in 2005 praktisch unverändert. In der Fallstatistik stehen 18 Meldungen zu anaphylaktoiden Reaktionen nach Mykoplasmenimpfung mit 54 verendeten Ferkeln oben an, gefolgt von elf Fallberichten zu PRRS-Virus Vakzinen, wobei hier in drei Fällen über ein Abortgeschehen be-

richtet wurde (2004: acht Fälle). Die Lokalreaktionen sind beim Schwein mit elf Berichten aus 59 eingegangenen Meldungen auffällig, wobei acht Meldungen auf Öladjuvans-haltige Impfstoffe zurückgehen.

#### Kaninchen

Zum Kaninchen erreichten uns wie im Vorjahr 14 Meldungen. Typischerweise geht es in sechs Fällen um den Verdacht einer mangelhaften Wirksamkeit, da es trotz Impfung zum Ausbruch einer Myxomatose kam. In einem weiteren Fall wurde ein Impfdurchbruch nach RHD-Impfung gemeldet. In keinem dieser Fälle konnte ein Qualitätsmangel beim Impfstoff nachgewiesen werden.

Drei weitere Meldungen über Vererdungen nach Impfung beim Kaninchen konnten aufgrund unzureichender Angaben nicht beurteilt werden.

Als Lokalreaktion wurde in drei Fällen eine Fibrom- oder Knötchenbildung mitgeteilt. Dies entspricht in Umfang und Häufigkeit den in der Gebrauchsinformation aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle.

#### Geflügel

Zur Impfstoffanwendung beim Huhn erreichte uns 2005, wie schon im Vorjahr, keine Meldung. Für die Tauben gibt es eine Meldung zur Salmonellose-Impfung, in der über eine vorübergehende mehrtägige Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, begleitet von zentralnervösen Störungen, berichtet wird.

#### Nerz

Zu Nerzimpfstoffen erreichten uns in 2005 zwei Meldungen zu einem Kombinationsimpfstoff sowie ein Meldung zu einem Nerz-

staupeimpfstoff. Von allgemeinem Interesse ist die beanstandete Wirksamkeit in Nerzbeständen mit Todesfällen infolge *Pseudomonas aeruginosa* Infektion. Der aus dem Infektionsgeschehen isolierte Pseudomonaden-Stamm unterschied sich allerdings in mehreren Merkmalen vom Impfstamm. Im vorliegenden Falle konnte eine stallspezifische Vakzine neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen zur Kontrolle des Infektionsgeschehens beitragen.

#### Frettchen

Nach der Impfung mit einem für den Hund zugelassenen Kombinationsimpfstoff (Staupe, Parvo, Parainfluenza, Leptospirose, Tollwut) kam es bei einem Frettchen 45 Min. nach der Impfung zum Schwächeanfall. Durch sofortige tierärztliche Behandlung konnte das Tier wieder hergestellt werden.

#### Mensch

Reaktionen beim Menschen sollen ebenfalls gemeldet werden. 2005 erreichten uns dazu acht Meldungen nach versehentlicher Injektion mit Tierimpfstoffen. In fünf Fällen wurden ausgeprägte schmerzhaft Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Vier Meldungen betreffen die Berührung von Tollwutködern, in denen ein Kontakt mit lebendem Tollwutvirus nicht auszuschließen war.

Wegen des besonderen Risikopotentials von Impfstoffen auf Mineralölbasis wurde ein Warnhinweis zum Vorgehen bei akzidentellen Injektionen in die Gebrauchsinformation aller Tierarzneimittel aufgenommen. Typischerweise können bei diesen Impfstoffen die Schmerzreaktionen erst Stunden nach dem Injektionsunfall beginnen. Die Menge des Impfstoffes, die tatsächlich in die Wunde gelangte, kann oft

nicht genau abgeschätzt werden. Eine schnelle Einleitung ärztlicher Maßnahmen ist dringend anzuraten.

#### Ausblick

Art und Umfang unerwünschter Arzneimittelwirkungen lassen sich trotz intensiver Labor- und klinischer Prüfungen im Zulassungsverfahren nicht vollständig erfassen. Der Einsatz unter Feldbedingungen offenbart häufig erst das eigentliche Risikopotential eines Impfstoffes. Der systematischen Meldung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen kommt deshalb eine große Bedeutung zu. Um die Erfassung auch von Verdachtsfällen zu Arzneimittelnebenwirkungen zu erleichtern und eine vollständige und schnelle Weiterleitung der Informationen an die zuständigen Behörden zu gewährleisten, werden gegenwärtig die technischen Voraussetzungen geschaffen, damit Tierärzte solche Meldungen auch online abgeben können. In Kürze wird auf der Homepage des PEI und des BVL ein entsprechender Zugang für Tierärzte in das elektronische Meldesystem freigeschaltet werden.

#### Dank an die Kolleginnen und Kollegen

An dieser Stelle sei den Kolleginnen und 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, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Fax (06103) 77 12 75, hofan@pei.de