

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach Impfstoffgabe

Lokalreaktionen im Fokus

von Klaus Cußler¹, Maren Bernau², Andreas Hoffmann¹

Reaktionen an der Injektionsstelle sind bei Impfstoffen die häufigsten und am besten bekannten Nebenwirkungen. Sie sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

Zu den bekannten Nebenwirkungen nach der Impfung von Mensch und Tier zählen kurzzeitig andauernde Lokal- und Allgemeinreaktionen als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff. Lokalreaktionen treten meist durch Rötung, Erwärmung, Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle in Erscheinung, während Allgemeinreaktionen meist durch Fieber oder Mattigkeit auffallen. Die zu erwartenden Nebenwirkungen sind in der Gebrauchsinfor-

mation zum jeweiligen Impfstoff umfassend dargestellt. Diese wird aktualisiert, wenn bei der Erfassung von Meldungen zu Impfkomplicationen neue Nebenwirkungen mit ursächlichem Zusammenhang zur Impfung bekannt werden. Bei neuen Impfstoffen zeigt sich gelegentlich, dass die Frequenz und das Ausmaß der Lokalreaktionen unter Praxisbedingungen ausgeprägter sind, als dies die zuvor durchgeführten klinischen Studien erwarten ließen.

Gemäß europäischen Vorgaben finden sich in der Gebrauchsinformation von Impfstoffen folgende Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen:

- sehr häufig: größer bzw. gleich 1/10
- häufig: größer bzw. gleich 1/100 bis kleiner 1/10
- gelegentlich: größer bzw. gleich 1/1000 bis kleiner bzw. gleich 1/100

- selten: größer bzw. gleich 1/10 000 bis kleiner bzw. gleich 1/1000
- sehr selten: kleiner bzw. gleich 1/10 000.

Klassifizierung der klinischen Symptome

VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Affairs) ist ein international gebräuchliches System zur Klassifizierung von klinischen Symptomen, das für die Beschreibung unerwünschter Arzneimittelwirkungen verwendet wird [1]. Lokalreaktionen werden hierbei unter der Kategorie (System Organ Class, SOC) Application Site Disorders geführt, die insgesamt 161 Begriffe umfasst. 61 klinische Begriffe sind unter dem High Level Term (HLT) Injection site reactions subsumiert.

¹ Paul-Ehrlich-Institut

² Ludwig-Maximilians-Universität München

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

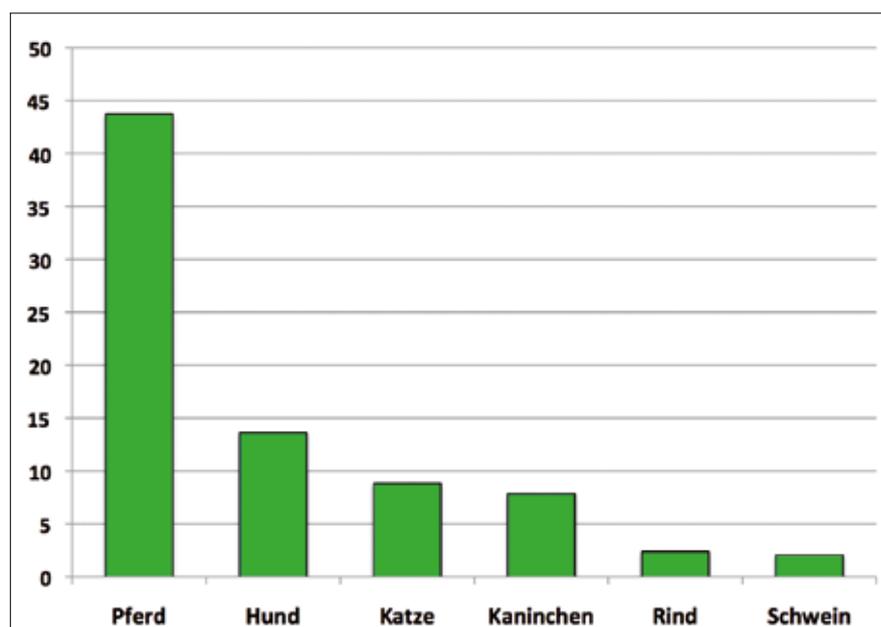


Abb. 1: Prozentualer Anteil der Lokalreaktionen bei den Nebenwirkungsmeldungen der einzelnen Tierarten aus Tab. 1 (Zeitraum Januar 2008 bis Oktober 2014).

Grafik: PEI

Der Anteil der Lokalreaktionen am gesamten Meldeaufkommen der Pharmakovigilanzberichte zu immunologischen Tierarzneimitteln in Deutschland beträgt für den ausgewerteten Zeitraum im Mittel 9 Prozent aller Meldungen. Bei den einzelnen Tierarten ist das Vorkommen von Lokalreaktionen jedoch sehr unterschiedlich (**Tab. 1, Abb. 1**). Während Lokalreaktionen bei landwirtschaftlichen Nutztieren kaum gemeldet werden, liegen Hund und Katze über dem Durchschnitt. Besonders häufig werden Lokalreaktionen nach der Impfung beim Pferd beobachtet. Diese tierartige Besonderheit wird auch aus anderen Ländern berichtet. Die American Association of Equine Practitioners hat ihren Impfleitlinien ein ausführliches Kapitel zu den Nebenwirkungen beigefügt [2]. Bei einer retrospektiven Erhebung zur Autovakzination von Pferden zeigte sich bei 119 der 175 behandelten Pferde eine Schwellung an der Injektionsstelle [3]. Eine Dissertation an der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover hat sich sehr intensiv mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der intramuskulären Injektion beim Pferd auseinandergesetzt [4].

Rötung, Erwärmung, Schwellung, Schmerz

Häufig bis sehr häufig werden beim Menschen nach Impfungen lokale Reaktionen wie Rötung, Erwärmung, Schwellung und Schmerz (bei Druckempfindlichkeit) beschrieben [5]. Sie treten in der Regel sechs bis 48 Stunden nach einer Impfung auf und sind als typische Entzündungszeichen Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Antigen. In **Abbildung 2** wird die Wärmeabstrahlung einer solchen Entzündung durch die Thermografie verdeutlicht.

Bei Tieren werden Druckempfindlichkeit und andere Schmerzreaktionen am ehesten

Anzeige

Tab. 1: Anteil der Lokalreaktionen am Gesamtaufkommen der Nebenwirkungsmeldungen im Zeitraum Januar 2008 bis Oktober 2014

Tierart	Anzahl aller Fallberichte	Davon Reaktionen an der Injektionsstelle	
		Anzahl	Angabe in Prozent
Hund	932	127	13,63
Schwein	733	15	2,05
Rind*	715	17	2,38
Katze	430	38	8,84
Kaninchen	255	20	7,84
Pferd	199	87	43,72
Andere Tierarten**	258	13	5,03
Gesamtzahl	3522	317	9,00

* Ohne Meldungen zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie und zur Blauzungenimpfung.

** Tierarten mit weniger als 100 Meldungen im Berichtszeitraum zusammengefasst.

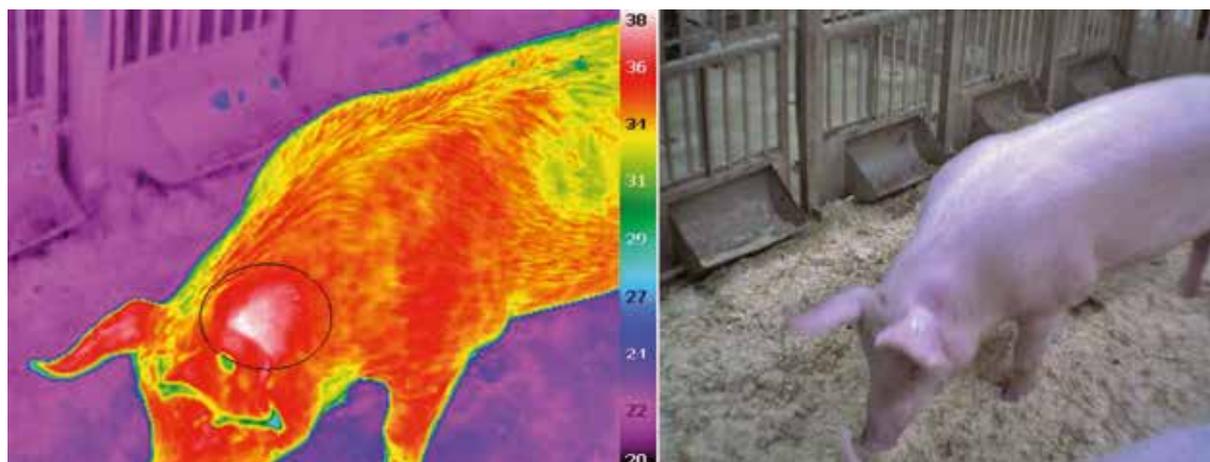


Abb. 2: Ausgeprägte Lokalreaktion sechs Tage nach subkutaner Applikation eines immunologischen Arzneimittels. Die Wärmeabstrahlung der Entzündungsreaktion (Kreis) wird durch die thermografische Aufnahme verdeutlicht (aufgenommen mit VarioCAM® high resolution).

Foto: PEI

bei Kleintieren und Pferden aufgrund des engen Kontaktes zum Menschen wahrgenommen. Insbesondere beim Pferd wird häufig über schmerzhaft muskuläre Reaktionen nach der Impfung berichtet, wobei hier eine eingeschränkte Beweglichkeit auftreten kann. Je nach Injektionsstelle (Brust oder Hals, links oder rechts) zeigt sich dann gegebenenfalls eine charakteristische Bewegungseinschränkung.

Bei Schweinen wird demgegenüber beschrieben, dass trotz ausgeprägter lokaler Entzündungsreaktionen in der Muskulatur, die durch pathologische Untersuchungen aufgezeigt wurden, keine Verhaltensstörungen beobachtet werden konnten [6]. Dies wird auch bei geimpften Mastschweinen beobachtet, deren Lokalreaktionen mittels MRT (Magnetresonanztomografie) untersucht wurden. Selbst bei sehr ausgedehnten, aber tief liegenden Gewebsveränderungen (Abb. 3) zeigte nur ein Teil der

betroffenen Tiere äußerlich an den ersten drei Tagen eine geringgradige Schwellung an der Impfseite [7].

Verhärtungen (Knötchen, Granulom)

Bei subkutaner oder oberflächlicher intramuskulärer Applikation von Adjuvans-haltigen Impfstoffen können Granulome entstehen, die als Fremdkörperreaktion auf das Adjuvans zu werten sind. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Granulome gelegentlich auch dann auftreten können, wenn ein kleiner Teil des Adsorbatimpfstoffs äußerlich an der Kanüle haftet und damit in obere Hautschichten gelangt. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen [5].

Abszess

Man unterscheidet bei Abszessen an der Injektionsstelle zwischen eitrigen Abszessen, die eine infektiöse Ursache haben, und sterilen Abszessen, die nicht auf eine Infektion zurückzuführen sind. Eitrigen Abszessen nach Impfung liegt meistens unsteriles Arbeiten oder unkorrekte Handhabung des Impfstoffs zugrunde, daher können hier keine allgemeingültigen Häufigkeitsangaben gemacht werden.

Beim heutigen Stand der Impfstoffproduktion ist eine primäre bakterielle Verunreinigung des Impfstoffs als Ursache unwahrscheinlich. Gelegentliche anlassbezogene Überprüfungen haben bisher stets die Sterilität der verdächtigsten Impfstoffcharge bestätigt. Sterile Abszesse können als Folge einer Fremdkörperreaktion auf Impfstoffe aus Granulomen entstehen.

Beanstandungen von Injektionsstellen bei der Fleischschau

Bei landwirtschaftlichen Nutztieren kann das Auftreten von ausgeprägten Lokalreaktionen (meist Granulome, sterile Abszesse und ölhaltige Zysten) zu Beanstandungen bei der Fleischschau führen. Dieses insbesondere bei Schlachtschweinen vor Jahren durch den Einsatz von Öl-Adjuvanzien aufgetretene Problem hat sich durch die Verbesserung und Neuentwicklung von Adjuvanzien merklich verringert.

Dennoch können deutliche Unterschiede in der Reaktogenität von Impfstoffen bei gleicher Indikation bestehen, wie dies z. B. beim Vergleich von drei Mykoplasma-Impfstoffen beim Schwein festgestellt wurde [8].

Die Gebrauchsinformation gibt über Art, Dauer, Ausmaß und Häufigkeit der zu erwartenden Lokalreaktionen Auskunft. Werden diese Angaben überschritten, sollte dies als Pharmakovigilanzmeldung an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) übermittelt werden.

Tumoren an der Injektionsstelle

Lang andauernde Entzündungen können bei Tier und Mensch in sehr seltenen Fällen zu einer tumorösen Entartung führen. Einzig bei der Katze spielt das sogenannte Injektionsstellen-assoziierte Sarkom jedoch eine besonders wichtige Rolle. Hierüber wurde an dieser Stelle schon mehrfach berichtet. Deshalb wird auf das letzte Update verwiesen (DTBL 9/2012 S. 1252–1257) [9].

Ausgeprägte Schwellungen

Gelegentlich werden stärker ausgeprägte Schwellungen bis hin zur Schwellung der gesamten Extremität beobachtet. Beim Menschen dauern diese Reaktionen ein bis vier Tage an, sind nur wenig schmerzhaft und verschwinden ohne bleibende Folgen. Der Entstehungsmechanismus ist unbekannt. Alle Versuche, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser extremen Schwellungen mit z. B. einer bestimmten Impfkomponekte, deren Konzentration, dem Aluminiumgehalt des Impfstoffs oder auch dem Antikörpertiter des Impflings zu erklären, sind bisher nicht überzeugend [5].

Injektionstechnik

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass v. a. die Injektionstechnik und auch die Nadellänge einen starken Einfluss auf die Häufigkeit und das Ausmaß von Lokalreaktionen haben [5]. Eine systematische Übersichtsarbeit über Studien zu Injektionstechniken und Lokalreaktionen bei Impfungen am Menschen lässt den Schluss zu, dass bei intramuskulärer Applikation die Verwendung längerer Nadeln sowie

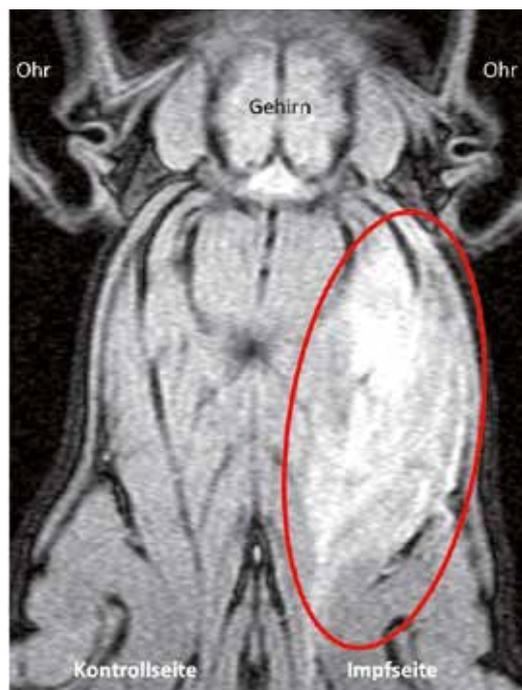


Abb. 3: Darstellung der Lokalreaktion auf der Impfseite (roter Kreis) in einem MRT-Schnittbild bei einem Mastschwein. Grafik: M. Bernau

ein Injektionswinkel von 90° mit der geringsten Reaktogenität assoziiert sind [10].

Vergleichbare Übersichten zu den einzelnen Tierarten wären wünschenswert. Aktuelle Untersuchungen zu subkutanen Injektionstechniken beim Schwein zeigen, dass die Nadel­länge abhängig von der Applikationstechnik leicht zu lang gewählt wird und dann zu Fehl­injektionen in den Muskelbereich führen kann (Abb. 3). Über die gravierenden Folgen von versehentlich tief intramuskulär verabreichten Impfungen bei Schafen wurde kürzlich berichtet [11].

Zusammenfassung

Schutzimpfungen stellen die effektivsten Maßnahmen zur Prävention vieler Infektionskrankheiten dar. Fortschritte bei der Entwicklung, Herstellung und Kontrolle tragen zur zunehmenden Sicherheit und Verträglichkeit von Impfstoffen bei. Aber auch moderne Impfstoffe sind nicht vollständig frei von Nebenwirkungen. Zum bekannten Nebenwirkungsspektrum zählen Lokalreaktionen. Diese verlaufen bei Lebendimpfstoffen meistens mild und verschwinden nach kurzer Zeit ohne weitere Behandlung. Bei inaktivierten Impfstoffen, die in der Regel einen höheren Antigenge-

halt und meist auch einen Adjuvanzzusatz enthalten, treten Lokalreaktionen häufiger und ausgeprägter auf. Die zu erwartenden Nebenwirkungen sind in der Gebrauchsinformation des jeweiligen Impfstoffs dargestellt. Das Ausbleiben einer Lokalreaktion nach einer Impfung deutet andererseits aber nicht darauf hin, dass keine ausreichende Immunantwort erfolgt wäre.

Impfstoffe sind heute sehr effektiv und sicherer als je zuvor. Eine wichtige Aufgabe der Tierärzteschaft ist es, diese Botschaft Tierbesitzern und Landwirten kompetent nahezubringen, damit das Vertrauen in die Impfeempfehlungen weiterhin gestärkt wird.

Anschrift des korrespondierenden Autors:
Dr. Klaus Cußler, Paul-Ehrlich-Institut (s. o)

Literatur

- [1] EMA (2014): Guidance notes on the use of VeDD-RA terminology for reporting suspected adverse reactions in animals and humans. EMA/CVMP/PhVWP/288284/2007-Rev.7.
- [2] American Association of Equine Practitioners (2012): Vaccination Guidelines. Adverse Reactions. www.aaep.org/-i-162.html?osCsid=5ep7o3sq0es0dr1vim0d9vfo65.

- [3] Nolte O et al. (2004): Results of a retrospective survey of the assessment of the efficacy of homologous autovaccination in the treatment of infectious diseases of horses. Tierärztl Umsch 59: 315–320.
- [4] Pfalzgraf S (2005): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der intramuskulären Injektion beim Pferd. Diss. med. vet., Hannover.
- [5] Weißer K, Barth I, Keller-Stanislawski B (2009): Sicherheit von Impfstoffen. Bundesgesundheitsbl 52: 1053–1064.
- [6] Hilmer C (2013): Vergleichende Untersuchung von histopathologischen Veränderungen nach Injektion unterschiedlicher Adjuvantien mittels Thermographie-kamera und histopathologischer Untersuchung. Diss. med. vet., München.
- [7] Bernau M (2014): Persönliche Mitteilung.
- [8] Elicker S, Sipos W (2009): Die Gewebeverträglichkeit verschiedener *Mycoplasma hyopneumoniae*-Vakzinen hängt hauptsächlich von deren Adjuvantien ab. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 36: 348–383.
- [9] Cußler K et al. (2012): Das feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkom. Ein Update. DTBL 9: 1252–1257.
- [10] Petousis-Harris H (2008): Vaccine injection technique and reactogenicity – evidence for practice. Vaccine 26: 6299–6304.
- [11] Fischer U et al. (2013): Schwerwiegende Nebenwirkungen durch Fehl­injektion eines Moderhinke-Impfstoffs bei Schafen. Tierärztl Umsch 68: 18–23.

Informationen in Kürze

Zum Nachweis des Impfstamms beim Chlamydienabort der Schafe

Zur Prophylaxe des enzootischen Schafaborts werden in Deutschland und zahlreichen EU-Mitgliedstaaten Lebendimpfstoffe eingesetzt, die als wirksamen Bestandteil eine attenuierte temperatursensitive Mutante des Stammes 1B von *Chlamydia abortus* enthalten. Das Erscheinen einer Publikation (Wheelhouse et al. 2010, Vaccine 28: 5657–5663), in der über den Nachweis des Lebendvaccine-Stamms in Abortmaterial berichtet wird, hat eine Diskussion über den Nutzen der Impfung ausgelöst, die noch andauert. Nach Einschätzung der Autoren der Studie ergibt sich hieraus derzeit noch keine Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung zur Anwendung des Impfstoffs bei Schafen und es wird weiterhin zur Impfung geraten.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat nach Abstimmung mit dem Nationalen Referenzlabor (NRL) für Chlamydiose empfohlen, alle Abortfälle, die in geimpften Beständen auftreten, gezielt auf Chlamydien untersuchen zu lassen. Daraufhin hat das NRL die publizierte PCR-RFLP-Methode zur Differenzierung zwischen Impfstamm und Feldstämmen etabliert. Allerdings blieb die Zahl der Einsendungen auf niedrigem Niveau. Bei den im Zeitraum von Januar 2011 bis Mai 2013 eingeschickten 28 Proben von 17 Abortfällen wurde der Impfstamm in keinem Fall gefunden.

Quelle: K. Sachse, Tierärztliche Praxis Großtiere 4/2014, A17–A18

Carbimazol-assoziierte hypersensitive Vaskulitis bei Katzen

In einem Fallbericht aus Großbritannien aus dem Jahr 2013 werden eine Zehen- und Schwanzspitzennekrose sowie multiple Niereninfarkte unter Carbimazoltherapie bei einer Katze

beschrieben. An Tag 77 der Hyperthyreose­therapie wurde Carbimazol abgesetzt. Kurz darauf erfolgte eine Schwanz- und Beinamputation. Die Nieren wiesen in der Sonografie multiple Niereninfarkte auf. Die mikroskopische Untersuchung der amputierten Körperteile bestätigte eine vaskulitisbedingte Nekrose.

Die hypersensitive Vaskulitis ist eine immunvermittelte, entzündliche Reaktion des Organismus. Auslöser sind u. a. Arzneimittel. Häufigstes Symptom ist eine nekrotisierende Dermatitis. Systemisch manifestiert sich die Vaskulitis in Organhämorrhagien sowie hämolytischen Anämien und anderen Blutbildveränderungen (z. B. Thrombozytopenien). Der Nachweis von antinukleären Antikörpern ist umstritten. Die Diagnose erfolgt histopathologisch mit zeitlichem Bezug zu dem für ursächlich erachteten Medikament.

Die dem BVL vorliegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Thioimidazol (Carbimazol, Thiamazol) beinhalten vornehmlich Hautreaktionen, Blutbildveränderungen oder Hämorrhagien, wie sie bereits in den zugehörigen Fachinformationen genannt sind. Um eine diesen Symptomen zugrunde liegende hypersensitive Vaskulitis abzuklären, müssten im Falle solcher UAW mikroskopische Untersuchungen betroffener Hautareale sowie pathologische Untersuchungen verstorbener oder euthanasierter Patienten durchgeführt werden.

Das BVL weist darauf hin, dass im Falle von schweren Nebenwirkungen das jeweilige Thioimidazol umgehend abzusetzen ist und es ratsam ist, vor und während jeder Hyperthyreose­therapie regelmäßige Blutkontrollen durchzuführen, wie es bereits in den zugehörigen Fach- und Gebrauchsinformationen beschrieben ist.

Quelle: K. Bowlt et al. (2013): Case Report – Carbimazole-associated hypersensitivity vasculitis in a cat; JSAP 21 Nov 2013; DOI: 10.1111/jsap.12154