

Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe

Analyse der Nebenwirkungsmeldungen im Jahr 2015

von Andreas Hoffmann, Elke Schwedinger, Gerd Werner und Klaus Cußler

Dieser Report informiert über die im Jahr 2015 eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei immunologischen Arzneimitteln in Deutschland.

Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) gelangen in der Mehrzahl der Fälle vom Tierarzt zum Zulassungsinhaber, der sie im elektronischen Format an die Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) weiterleitet. Der direkte Informationsweg vom Tierarzt ans PEI ist allerdings auch möglich und wird zur Meldung von Nebenwirkungen bei Hund, Katze und Pferd häufig genutzt. Beim Hund betrifft das 15, bei der Katze 13 und beim Pferd 24 Prozent der gemeldeten Eingänge. Bei Rind, Schwein und Kaninchen liegt der Anteil dieser direkten Meldungen vom Tierarzt ans PEI bei ein bis drei Prozent. Während für die Zulassungsinhaber der elektronische Meldeweg obligatorisch ist, nutzen erfreulicherweise immer mehr Tierarztpraxen das Online-Meldeformular, das unter der Adresse www.vet-uaw.de für Tierärzte im Internet zu finden ist. Weitere Berichte erreichen das PEI über die Bundestierärztekammer (die Meldebögen werden regelmäßig im Deutschen Tierärzteblatt veröffentlicht) oder öffentliche Einrichtungen des Veterinärwesens. Außerdem werden Meldungen, die vom Landwirt bzw. vom Tierhalter eingehen, erfasst. Eine UAW-Meldung kann auch den Verdacht auf eine mangelhafte Wirksamkeit beinhalten. Gegenstand dieser Besprechung sind weiterhin Reaktionen beim Menschen, die infolge einer versehentlichen Selbstinjektion mit Tierimpfstoffen aufgetreten sind. Sind pharmazeutische Tierarzneimittel, beispielsweise bei zeitgleicher Anwendung mit einem Impfstoff, beteiligt, wird das dafür zuständige Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) informiert.

Aus systematischen Gründen muss sich dieser Bericht auf die spontan eingehenden Meldungen aus Deutschland beschränken. Einen Überblick zur Lage in Europa vermittelt der Jahresbericht der European Medicines Agency (EMA) [1]. Entsprechende Informationen zur

Spezies	2011	2012	2013	2014	2015
Rind	107	101	111	94	109
Schaf/Ziege	4	8	6	5	9
Schwein	90	112	116	159	152
Pferd	20	35	44	45	42
Hund	110	125	170	218	301
Katze	40	82	65	47	78
Kaninchen	23	44	54	111	72
Huhn	15	11	14	16	13
Taube	2	3	3	5	2
Pute	0	0	0	1	1
Frettchen	0	0	0	4	1
Mensch	19	22	19	21	15

Tab. 1: Anzahl der spontan eingegangenen Meldungen je Tierart in den Jahren 2011 bis 2015

Situation in der Schweiz finden sich in einem Bericht über die Entwicklung der Pharmakovigilanz in den letzten 13 Jahren [2]. Der kontinuierliche Anstieg bei der Gesamtzahl der Meldungen hielt auch 2015 ungebrochen an. Bei den verschiedenen Tierarten gibt es durchaus Schwankungen zwischen den Jahren, wie es in der **Tabelle 1** ausgewiesen ist. Der Anteil der Meldungen je Tierart im Jahr 2015 ist in **Abbildung 1** grafisch dargestellt. In der folgenden Ausführung werden Details zu den Tierarten erläutert.

Meldungen zu den einzelnen Tierarten

Hund

Im Berichtszeitraum 2015 erreichten das PEI zum Hund 301 spontane Meldungen, was gegenüber den Vorjahren einen markanten Anstieg bedeutet, der über die üblichen Schwankungen zwischen den Jahren hinausgeht. Bei den Angaben zur Rasse sind Chihuahuas mit 23 (Vorjahr 29), der Labrador Retriever mit 19 (Vorjahr 17), der Mops mit 14 (Vorjahr 19), der Jack Russel Terrier mit 14 (Vorjahr 15) sowie der Golden Retriever mit je 14 (Vorjahr 11) Fällen häufiger genannt. Den Hauptteil der Datenbankeinträge bilden jedoch Mischlinge oder die Rasseangabe fehlt ganz.

Bei der Analyse zu den beteiligten Impfstoffen fällt ein steigender Anteil von Impfstoffen auf, die Leptospiren-Antigene allein oder in Kombination mit anderen Antigenen enthal-

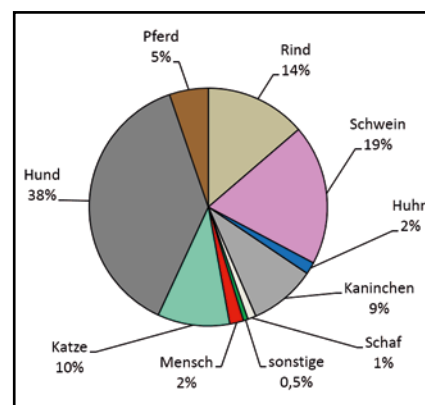


Abb. 1: Anteile spontaner UAW-Meldungen in 2015, aufgeschlüsselt nach Tierart („sonstige“: Frettchen, Taube, Pute, Wellensittich).

ten. Obwohl sich die Beobachtung bereits in den beiden Vorjahren abzeichnete, setzt sich der Trend 2015 unverkennbar fort, wie auch die Daten aus **Abbildung 2** belegen. Insbesondere fällt der zeitliche Zusammenhang mit der Einführung von Leptospireimpfstoffen auf, die mehr als die bisher üblichen zwei Serovaren enthalten. In der Schweiz wurde ebenfalls ein sprunghafter Anstieg der Meldungen nach dem Inverkehrbringen eines neuen Impfstoffs mit vier verschiedenen Leptospiren-Antigenen festgestellt [3] und auch die EMA weist auf eine hohe Anzahl von Berichten für einen L4-Impfstoff hin [1].

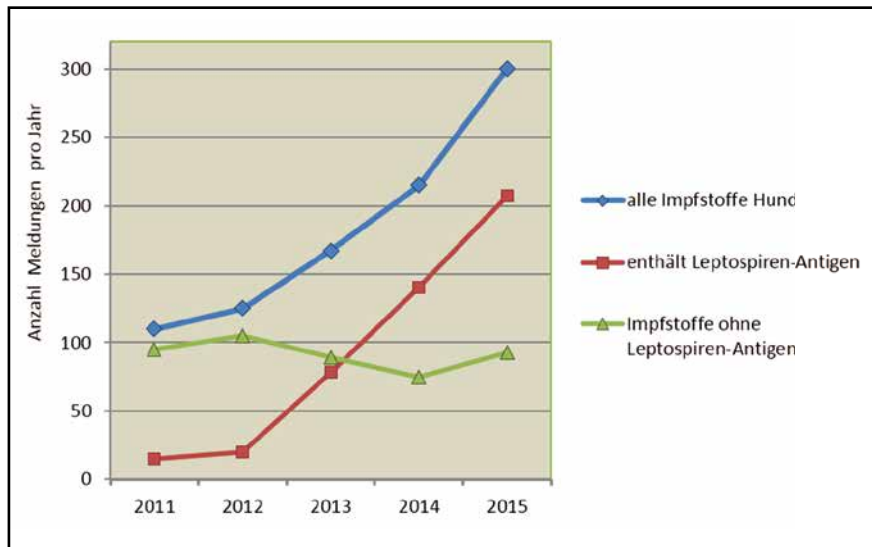


Abb. 2: Entwicklung der UAW-Meldungen beim Hund, Vergleich der Impfstoffe mit und ohne Leptospiren-Antigen.

Die berichteten Symptome beim Hund deuten meist auf Formen einer immunologischen Überempfindlichkeit hin. Häufig tritt eine Ödembildung im Kopf- und Augenbereich auf. Ebenso werden Juckreiz, Erbrechen oder Durchfälle beobachtet. Gestörter Bewegungsablauf, partielle Lähmungserscheinungen oder Müdigkeit deuten auch auf Beeinträchtigungen als Folge der Impfung hin. Ein akutes Schockgeschehen mit respiratorischer und Herz-Kreislauf-Symptomatik wurde bei etwa jeder zehnten UAW-Meldung festgestellt. Bei perakutem Geschehen ist eine Adrenalininjektion das Mittel der Wahl. In weniger akuten Fällen sind Antihistaminika und Entzündungshemmer angezeigt. Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle oder Umfangvermehrungen gehören ebenso zu den beobachteten Nebenwirkungen. Zu den eher seltenen Impfreaktionen zählen lokale Alopezien unterschiedlicher Ausprägung. Meldungen über eine unzureichende Wirksamkeit beziehen sich meist auf die Staupe- oder die Parvovirus-Komponente der Impfstoffe. Zur Beurteilung des Geschehens ist es dabei wesentlich zu wissen, ob die Immunisierung entsprechend den Vorgaben der Gebrauchsinformation durchgeführt wurde. Nachdem sich Verdachtsmeldungen zur mangelhaften Wirksamkeit bei einem Herpesimpfstoff zu Totgeburten oder lebensschwachen Welpen häuften, wurden bei diesem zentralisiert zugelassenen Impfstoff besondere Warnhinweise in die Gebrauchsinformation aufgenommen [1].

Katze

Zu den Impfungen bei der Katze gingen im Berichtszeitraum 78 spontane Meldungen ein. Hinsichtlich der Beteiligung der Rassen ist die Europäische Kurzhaarkatze am häufigsten im Meldegeschehen vertreten. Der Anteil der Perser-, Main Coon-, Rag Doll-, Burma- und Bengal-Katzen war mit insgesamt 15 Fällen im Berichtsjahr rückläufig. Die Betrachtung

der beteiligten Impfstoffe zeigt erwartungsgemäß, dass die Mehrfachimpfstoffe vorrangig in der Statistik genannt werden. Dabei dominieren Lebendimpfstoffe mit Antigenen des feline Parvo-, des Rhinotracheitis- und des Calicivirus. Die entsprechenden inaktivierten Vakzinen sind in der Meldestatistik deutlich seltener genannt. Weniger vertreten sind auch Kombinationsimpfstoffe mit Tollwut-, Chlamydia- und Katzenleukämie-Antigenen. Zu monovalenten Tollwutvakzinen liegen 13 Einträge in der Datenbank vor. Zu einem Antiserum gegen Parvovirose, Katzenseuche und Katzenschnupfen gingen fünf Meldungen ein. Insgesamt entspricht das Meldegeschehen bei der Katze den Erfahrungswerten der Vorjahre.

Impfreaktionen bei der Katze gehen oft mit einer kurzzeitigen Wesensveränderung einher. Eine ausgeprägte Lethargie wurde bei 26 geimpften Katzen geschildert, zentralnervöse Störungen werden in 32 Berichten erwähnt. In 37 Meldungen wird über Nahrungsverweigerung, Erbrechen oder andere Störungen des Verdauungstraktes berichtet. Typische allergische Reaktionen wie Pruritus, Kopfschwellung, Salivation, Ödembildung oder eine generelle respiratorische Symptomatik finden sich in 49 Einträgen. Auch Augenveränderungen oder Sehstörungen werden genannt. In schweren Fällen kam es zu einem Kreislaufkollaps, teils mit tödlichem Ausgang. Insgesamt wurden 22 Todesfälle gemeldet, die im Zusammenhang mit der Impfung stehen. Zu Lokalreaktionen am Injektionsort wurden dem PEI 13 Fälle gemeldet, darunter drei Berichte zur Entwicklung eines Fibrosarkoms. Der Verdacht auf eine unzureichende Wirksamkeit wurde viermal mitgeteilt. Durch einen Erregernachweis konnte jedoch nur ein Verdachtsfall bei Panleukopenie und Calicivirusinfektion erhärtet werden. Eine Beanstandung wegen verkürzter Dauer der Immunität gab es nach Trichophytie/Mikrosporieimpfung. Eine weitere Verdachtsmeldung zu einer RCP-Vakzine

konnte nicht aufrechterhalten werden, da die Panleukopenie-Symptome bereits eine Woche nach der Erstimpfung auftraten. Offenbar wurde hier in die Inkubationsphase hinein geimpft.

Pferd

Zur Impfstoffanwendung beim Pferd erreichten das PEI im Berichtszeitraum 42 Meldungen, was der Zahl des Vorjahres mit 45 Einträgen in etwa entspricht. Die Meldestatistik wird mit 24 Eingängen zu den equinen Herpesvirusvakzinen (EHV) angeführt, darunter elf Fälle zur Lebendvakzine. Mit 21 Berichten ist das Influenza-Antigen ebenfalls häufig vertreten, das in acht Meldungen in Kombination mit Tetanustoxoid genannt wurde. Vier Berichte betreffen Meldungen zu inaktivierten Impfstoffen gegen Trichophytie und Mikrosporie. Zwei Eingänge betreffen ein Tetanusserum und einen Immunmodulator.

Die Symptomatik der systemischen Impfreaktionen beim Pferd ist meist durch einen gestörten Allgemeinzustand charakterisiert, der im Berichtsjahr 16-mal als Hauptsymptom genannt wurde. Von Fressstörungen und Leistungsdepressionen wurde viermal berichtet. Fieberhafte Reaktionen nach der Impfung wurden 15-mal gesehen. Einschränkungen der Beweglichkeit, über die ebenfalls in 16 Meldungen berichtet wurde, stehen häufig in Verbindung mit Lokalreaktionen und beziehen sich typischerweise auf die geimpfte Seite. Zu Aborten lagen drei Meldungen vor. In vier Fällen traten ausgeprägte respiratorische Symptome auf. Weitere vier Berichte vermelden eine zentralnervöse Störung nach der Impfung. In vier Fällen verendete das Pferd oder es musste euthanasiert werden. Elf Meldungen beschreiben lokale Impfreaktionen, darunter zwei Abszedierungen.

Rind

Zur Impfstoffanwendung beim Rind konnten für das Jahr 2015 insgesamt 109 Meldungen registriert werden. Darunter stehen Meldungen zu Kombinationsimpfstoffen im Geschehen mit 36 gemeldeten Datensätzen vorne. Relativ häufig, mit insgesamt 23 Datensätzen, sind weiterhin die Meldungen zu monovalenten Lebendvirus-Antigenen der IBR-, BVD-, BRSV- und Parainfluenza-Viren, wobei alleine auf die BVD-Lebendimpfstoffe 15 Einträge entfallen. Prominent vertreten ist weiterhin die Gruppe monovalenter, inaktivierter Virusimpfstoffe, wobei unter den 13 Meldungen zehn auf inaktivierte BVD-Vakzinen entfallen. Innerhalb der Trichophytievakzinen, die in der aktuellen Statistik mit 28 Meldungen zu Buche schlagen, ist das Verhältnis von lebend zu inaktiviert mit 14 zu 14 ausgeglichen. Bei den weiteren inaktivierten bakteriellen Antigenen sind bei Clostridienvakzinen fünf, bei Q-Fieber drei und unter den Pasteurella- bzw. Mannheimiaimpfstoffen zwei Meldungen zu verzeichnen.

Im Vordergrund der beim Rind gemeldeten Impfreaktionen stehen schwere allergische

Zwischenfälle. Insbesondere treten die Trichophytievakzinen mit 28 gemeldeten Fällen in der aktuellen Statistik zu den Rinderimpfstoffen hervor. Ferner sind Virusvakzinen und Impfstoffe aus gramnegativen Bakterien am Schockgeschehen beteiligt. Ein massives allergisches Geschehen deutet sich beim Rind oft innerhalb weniger Minuten nach der Impfung an und ist meist durch plötzlich einsetzende respiratorische Erscheinungen gekennzeichnet. Häufig geht dies mit einer Schaumbildung am Maul einher. Ohne sofortige Behandlung besteht das Risiko, dass die Tiere verenden. Ein Verdacht auf unzureichende Wirksamkeit wurde insgesamt bei 28 Meldungen ausgesprochen. Die Gruppe der Virusvakzinen führt hier generell die Statistik an. Bei den Trichophytie/Mikrosporie-Vakzinen liegen bei Lebendimpfstoffen siebenmal und bei inaktivierten Vakzinen viermal Beanstandungen wegen unzureichender Wirksamkeit vor.

Schwein

Zu den Impfstoffen für das Schwein liegen im Berichtszeitraum 152 Meldungen vor, was der Größenordnung des Vorjahres mit 159 Berichten entspricht. Bei Aufschlüsselung der Fallstatistik mit Bezug auf die Impfantigene sind bei den inaktivierten Virusimpfstoffen die Circovirus-Vakzinen mit 49 und die porcinen Influenza-Vakzinen mit elf Meldungen zu nennen. Die Gruppe der Vakzinen mit inaktivierten bakteriellen Antigenen wird mit 27 Meldungen zu Mycoplasma-Antigenen angeführt. In der Gruppe der PRRS-Lebendvirusvakzinen finden sich 49 Datensätze.

Zur Symptomatik der Nebenwirkungen kann auf die bekanntesten klinischen Bilder verwiesen werden. Dazu gehören plötzliche Todesfälle, Kreislaufkollaps, respiratorische Symptome, Erbrechen oder Durchfälle. Impfbedingtes Schockgeschehen dominiert die Meldungen zu Impfungen beim Ferkel. Grundsätzlich fällt auf, dass der Anteil der Meldungen, in denen eine mangelhafte Wirksamkeit beanstandet wird, beim Schwein besonders hoch liegt. Die Statistik in der Datenbank wird hier von den PRRS-Vakzinen mit 32 und den Circovirus-Vakzinen mit 30 Einträgen angeführt. Weitere Fälle betreffen insbesondere die Impfstoffe mit Influenza- und Mycoplasma-Antigenen.

Es ist unbestritten, dass bei Problemen in einem Schweinebestand eine spezifische Immunprophylaxe immer nur ein Faktor zur Verbesserung der Tiergesundheit sein kann. Neben einer genauen Diagnostik wird der Erfolg immer das Resultat komplexer Maßnahmen zur Sicherung der Produktionshygiene sein.

Kaninchen

Im Jahr 2015 erreichen das PEI zu den Kaninchenimpfstoffen 72 Meldungen. Im Vergleich zum Vorjahr mit 111 Meldungen ist das ein deutlicher Rückgang. Bei den konventionellen

Vakzinen blieb das Meldegesehen mit ca. 20 Eingängen pro Jahr relativ unverändert. Die Einführung eines rekombinanten Impfstoffs, der von der EMA zentral zugelassen wurde, führte zunächst zu einem deutlichen Anstieg der Meldungen beim Kaninchen. Eine Post-Marketing-Studie zum Auftreten von Nebenwirkungen bei Heimtier- und Zwergkaninchen konnte die Sicherheit dieses Impfstoffs bei den Zieltiergruppen [1] bestätigen. Auf die Verbreitung eines neuen RHDV-Stammes (RHDV-2) in Europa wurde erstmals 2011 hingewiesen [4]. Damit gehen vermehrt Meldungen über mangelhafte Wirksamkeit der RHD-Impfstoffe einher. Die derzeit in Deutschland zugelassenen Impfstoffe schützen zwar effizient gegen RHDV, aber nur bedingt gegen RHDV-2. Zur Problematik gibt es von der Ständigen Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet) am Friedrich-Loeffler-Institut eine ausführliche Stellungnahme [5], die gerade aktualisiert wurde.

Geflügel

Im Berichtszeitraum erreichten das PEI 13 Meldungen zum Huhn, zwei Meldungen zur Taube sowie eine zur Pute. Beim Huhn stehen die Beanstandungen wegen mangelhafter Wirksamkeit im Vordergrund. 2015 betraf das drei Impfstoffe zur Kontrolle von Kokzidieninfektionen mit insgesamt sechs Meldungen sowie einen ILT-Impfstoff mit fünf Meldungen. Zur Pockenschutzimpfung bei Brieftauben gab es 2015 eine Meldung, wobei von 100 geimpften Tieren fünf Tauben zentralnervöse Störung sowie Schwellungen im Injektionsbereich zeigten. Eine weitere Beanstandung wegen mangelhafter Wirksamkeit nach Salmonelloseimpfung bei der Taube erwies sich nach eingehender Diagnostik als gegenstandslos. Eine Verdachtsmeldung zur Entwicklung von Neoplasien in einem Putenbestand, mutmaßlich verursacht durch die Marek-ILT-Impfung in einem unmittelbar benachbarten Hühnerbestand, ließ sich nach diagnostischer Abklärung ebenfalls nicht bestätigen.

Schaf

Zu den Impfstoffen für das Schaf erreichten das PEI 2015 insgesamt neun Meldungen. Darunter sind fünf Meldungen zur Impfung gegen *Chlamydia abortus*-bedingtes Verlammen und zwei Meldungen zu einem Kombinationsimpfstoff mit Clostridien- und Mannheimia/Pasteurella-Antigenen. Je einen Bericht gab es zur Impfung gegen Moderhinke und gegen Clostridieninfektionen. Im Vordergrund stehen Beanstandungen wegen mangelhafter erwarteter Wirksamkeit, die die Impfung gegen den Clamydienabort betreffen.

Mensch

2015 erreichten das PEI 15 Meldungen zu Reaktionen beim Menschen. In der Mehrzahl handelte es sich um unfallbedingte Stichverletzungen beim Injizieren. Betroffen waren

fünf Tierärzte, zwei tierärztliche Hilfspersonen sowie in acht Fällen der Landwirt bzw. der Tierbesitzer. Solche Unfälle geschehen überwiegend in der Nutztierpraxis. Beim Impfen von Kleintieren traten drei Fälle auf. Auch wenn diese Stichverletzungen, die meist Finger oder Hand betreffen, in den meisten Fällen ausheilen und folgenlos blieben, liegen dem PEI auch solche Meldungen vor, in denen es zu gravierenden Entzündungen kam und chirurgische Eingriffe erforderlich waren. Die Hinweise der Zulassungsinhaber zu ärztlichen Maßnahmen bei Injektionsverletzungen werden zunehmend detaillierter ausgeführt. Wichtig ist, dass diese Informationen auch bei den Giftzentralen vorliegen, da diese erfahrungsgemäß bei unfallbedingten Stichverletzungen angefragt werden.

Zusammenfassung

Auch wenn im Vorfeld einer Zulassung umfangreiche klinische Prüfungen stattfinden, lassen sich einzelne Risiken der Impfstoffanwendung erst nach der Anwendung unter Praxisbedingungen zuverlässig einschätzen. Hinzu kommt das langfristige Risiko, falls Erregerstämme ihre Antigenität verändern. Einer systematischen Erfassung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen kommt deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Das elektronische Meldesystem zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen erlaubt es, diese Informationen auch auf europäischer Ebene zusammenzuführen. Damit ist gesichert, dass den verantwortlichen Behörden stets ein aktueller Überblick zur Situation und möglichen Risiken der Arzneimittelsicherheit in Europa zur Verfügung steht.

Dank an die Kolleginnen und Kollegen

An dieser Stelle möchten sich die Autoren bei den Kolleginnen und Kollegen für das Zusammentragen der Informationen und die Dokumentation der unerwünschten Nebenwirkungen bedanken. Damit schaffen sie die Basis, mögliche Risiken rasch zu erkennen und erforderliche Maßnahmen einzuleiten.

Korrespondierender Autor: Priv.-Doz. Dr. Andreas Hoffmann, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, 63225 Langen, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, Fax (06103) 77 12 79, vetmittelsicherheit@pei.de

Literatur

- [1] EMA (2016). Veterinary pharmacovigilance 2015 - Public bulletin, EMA/CVMP/818155/2015. www.ema.europa.eu
- [2] Albrecht, N., & Ottiger, H. P. (2016). Vaccinovigilance in Switzerland: Reported adverse reactions during the last 13 years. SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE, 158(4), 251-258.
- [3] Müntener, Bruckner, Kupper, Althaus, & Schäublin. (2014). Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2013. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 156(11), 519-525.
- [4] Schirrmeyer, H; Cußler, K. (2011) Neue RHDV-Virusvariante in Frankreich festgestellt. DTBL 6:746-747.
- [5] StIKo-Vet (2015). Stellungnahme zur Immunisierung von Kaninchen gegen RHDV-2. <https://www.fli.de/de/service/stiko-vet/mittellungen/>